FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N° 1038

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Dominique, Denise, Claudine SERGENT-PAOLI

Née le 2 Octobre 1944 à Hanoï (Tonkin)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

NYCTHEMERE ET ULCERE DE CONTRAINTE CHEZ LE RAT BLANC

Président : Monsieur Ch. DEBRAY (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI^e^

1970

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1970 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Dominique, Denise, Claudine SERGENT-PAOLI

Née le 2 octobre 1944 à Hanoï (Tonkin)

Externe des Hôpitaux de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

NYCTHEMERE ET ULCERE DE CONTRAINTE CHEZ LE RAT BLANC

-:-

Président : Monsieur Ch. DEBRAY (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents,

A tous mes proches,
Parents et Amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544316_0092

A Monsieur le Professeur Charles DEBRAY,

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris,
Officier de la Légion d'Honneur,

En le remerciant respectueusement
d'avoir accepté de présider
cette thèse.

A Monsieur le Professeur S. BONFILS,

Sous l'égide de qui j'ai fait
ce travail,

Je dédie ces mots de QUENEAU :

"La science entière, sous sa forme
achevée se présentera, et comme
Technique et comme Jeu, c'est à
dire tout simplement comme se
présente l'autre activité humaine:
l'Art"

A Marcelle DUBRASQUET,

Dont l'infatigable présence, la patience et les conseils m'ont guidée au fil des mois.

A Miguel LEWIN,

Dont l'analyse mathématique et critique fut indispensable tout au long de ce travail.

A Pierre et Chantal POITEVIN,

En remerciement de leur aide.

A tous ceux qui dans l'Unité 10 de l'I.N.S.E.R.M., ont contribué à ce travail.

A Monsieur le Professeur Fred SIGUIER,

Pour une certaine image de l'Homme
et de la Médecine,

A tous les chefs de service dont j'ai été
la stagiaire :

Le Professeur DEROT,
Le Professeur POILLEUX,
Le Professeur SIGUIER.

A tous les chefs de service dont j'ai été
l'externe :

Le Docteur BELLIN,
Le Professeur BONFILS,
Le Professeur EDELMANN,
Le Docteur KLOTZ,
Le Professeur LEMAIRE,
Le Professeur MOLLARET,
Le Docteur SIGWALD.

NYCTHEMERE ET ULCERE DE CONTRAINTE

CHEZ LE RAT BLANC

-:-

INTRODUCTION

A. L'ulcère de contrainte, codifié depuis 1956 par BONFILS et coll. (10-15) utilise avant tout un stimulus psychologique : "Il s'agit de priver le rat, animal très actif normalement - dont on a pu assimiler les mouvements d'une journée à un parcours de 20 à 24 km pour l'homme - d'une partie de l'espace qui l'environne et par là même, d'une certaine partie de son activité motrice".

La technique de restriction volumétrique par mise en corselet, ou en cage à cloisons mobiles, est "simple, rapide, sans agression opératoire ni pharmaco-dynamique, sans important déséquilibre nutritionnel, possible en série sur un grand nombre d'animaux, d'intensité mesurable selon certains procédés. Elle n'entraîne qu'une faible lethalité". (15)

a) Nous décrirons ultérieurement, dans le chapitre technique de ce travail, la contrainte en corselet. Rappelons cependant qu'elle entraîne un pourcentage d'ulcérations qui croît avec le temps s'élevant de 60 % en 7 h. à 86 % en 24 h. (15)

L'enregistrement des phénomènes réactionnels de l'animal a montré une première phase d'agitation permanente désordonnée (15 - 45 minutes) une seconde phase d'agitation intermittente paroxystique de durée variable, et une troisième phase d'inertie prolongée. L'agitation

du début consiste en soubresauts musculaires, et mouvements en bloc des pattes. (11, 42)

b) La seconde technique de BONFILS réalise une restriction volumétrique incomplete et dosée. Les rats sont placés pendant 24 h. dans des cages de différents volumes grâce à un jeu de cloisons mobiles délimitant la largeur, et de baguettes de verre placées horizontalement délimitant la longueur et la hauteur.

Il existe un lien entre le volume alloué au rat pendant sa contrainte et le pourcentage de fréquence d'ulcérations qui s'exprime, en représentation graphique, par une droite ; on peut établir ainsi une relation mathématique d'une grande rigueur du type : $y = ax + b$. Telle que le pourcentage d'ulcération

$$N = (0{,}086 + 0{,}014 \times \frac{1}{\text{volume}}) \pm 3\ \%.$$

Autrement dit par cette droite ou "pente de restriction" s'exprime le fait que la contrainte est un stimulus dosable en fonction de l'espace alloué.

- Les lésions obtenues sont gastriques au premier chef : nous serons amenés à les décrire plus amplement, mais elles sont un des éléments d'une perturbation générale de l'organisme où coexistent également une congestion importante du foie avec dilatation des sinus vasculaires, une congestion rénale et une vidange des surrénales en stéroïdes. On ne trouve pas d'autre lésion sur le tube digestif, mais on a encore décrit chez le rat soumis à la contrainte "des modifications de la motricité intestinale, des variations de la glycémie et de la protidémie, une mobilisation des graisses de réserve, l'apparition d'hydro thorax, des perturbations de l'élimination urinaire de divers électrolytes". (39)

La contrainte a également été étudiée par RENAUD (47) en fixant les rats à une planchette, pattes écartées, chaque extrémité étant passée dans un anneau, puis dans un crochet et fixée par un adhésif. Il étudie ainsi l'apparition de nécroses myocardiques au cours de la contrainte.

Malgré la diversité des appareils atteints au cours de la contrainte, il n'existe aucune corrélation entre la fréquence ulcéreuse et les réactions globales de l'animal en contrainte, la durée des périodes de repos entre les périodes d'agitation paroxystique, la chute pondérale ou la léthalité.

D'autre part des méthodes de contrainte différentes, donnent à durée égale des pourcentages d'ulcération voisins : par exemple l'animal peut être immobilisé sur une planche par un grillage métallique cloué, ou dans une enveloppe de toile métallique étroitement fermée autour de lui par des agrafes (16 - 18) ou dans un cocon de gaze recouvert d'une bande de plâtrée dont seules émergent la tête et la queue (58).

Un élément commun à ces différentes techniques est l'immobilisation.

- En effet les réactions de libération (mouvements anarchiques du rat), n'interviennent plus dans les cages de restriction de grand volume alors que la relation mathématique du pourcentage d'ulcération. en fonction du volume demeure toujours valable. Ceci semble conférer au stimulus psychologique de l'immobilité imposée, une importance majeure.

- D'autre part la réitération de la contrainte alors même qu'elle aggrave le retentissement nutritionnel aboutit à une diminution

progressive de fréquence des ulcérations aiguës récentes de l'estomac.

C'est ce qu'ont montré BONFILS, LIEFOOGHE, GELLE, DUBRASQUET, LAMBLING (11). Ils effectuent des contraintes de 24 h. séparées par des intervalles libres de 48 h. Les contraintes sont réitérées jusqu'à 4 fois et les animaux sacrifiés à la dernière.

- SUTH et MENDICK (27) ont également répété des contraintes de 4 heures, quotidiennes. Le sacrifice des rats après une ou cinq semaines de contraintes répétées montre que la fréquence ulcéreuse diminue notablement. Les auteurs ont signalé une modification du comportement des rats réutilisés : ils se débattent moins lors de la mise en contrainte et leur excrétion fécale pendant la contrainte est inférieure à celle des témoins (celle-ci signifiant un indice d'émotivité moindre). (6)

MARTIN (S.P.) fait intervenir dans la réitération deux facteurs dont les effets sont opposés : "un facteur cumulatif résultant de l'addition des ulcères provoqués par les contraintes successives et un facteur de "déconditionnement" résultant de l'accoutumance progressive du rat à la situation de contrainte". Elle retrouve des résultats analogues à ceux de SUTH et MENDICK en utilisant une technique de contrainte en tube d'acier inoxydable (35-39).

Répétant des contraintes de 6 h., elle obtient un pourcentage d'ulcération assez bas. L'intéressant est que la réitération de ces phases de contrainte abrégée diminue la réactivité du rat à la situation de contrainte et surtout que le rat réagit de plus en plus violemment au moment de la mise en contrainte et apprend très vite à reconnaitre la situation.

- Différents auteurs se sont attachés à la

physio-pathologie de l'ulcère de contrainte.

1) L'impact sur le système nerveux central de cette situation de contrainte est mise en évidence par de nombreuses études pharmacodynamiques. La fréquence de l'ulcère de contrainte diminue aussi sous l'action de divers agents chimiques tels que les anesthésiques, la chlorpromazine ou la morphine. C'est aussi le cas de la lobectomie ou de l'infiltration novocainique du lobe frontal. Au contraire des facteurs psychologiques ou des stimulations sensorielles surajoutées (11) augmentent cette fréquence ulcéreuse.

2) L'étude de la transmission à l'estomac des perturbations centrales d'origine psychique a montré l'importance du système parasympathique. Ainsi la vagotomie diminue la fréquence ulcéreuse par contrainte en corselet de manière significative (9;16;41)

- GARY et SINGS augmentent le nombre et la sévérité des ulceres provoqués par l'immobilisation en détruisant la majeure partie des ganglions sympathiques cervicaux par injection d'antisérums.

3) Sur le plan endocrinien, les résultats ne sont pas toujours concordants. (32)

L'hypophysectomie (12.16.41) modifie peu la fréquence ulcéreuse de la contrainte en corselet (180 cm^3) de 24 heures, mais augmente ce pourcentage pour les volumes supérieurs. La contrainte ne provoque de modifications majeures du taux des hormones cortico-surrénaliennes plasmatiques et urinaires dans ce même volume (57). La surrénalectomie augmente la fréquence et l'intensité des lésions gastriques (16.40), alors que l'administration d'hormone surrénalienne donne des résultats opposés (9).

4) Sur le plan de la sécrétion gastrique, les variations liées à la contrainte paraissent contradictoires, mais il faut noter que les techniques de mesure varient selon les auteurs:

a) chez le rat porteur d'une fistule gastrique chronique, BRODIE (17) a étudié la sécrétion durant la contrainte comparativement à la sécrétion de témoins : les volumes de sécrétion diminuent (2ml au lieu de 3 ml par 4 heures), mais la sécrétion acide augmente (70 mEq par litre au lieu de 40) si bien que le débit acide résultant reste à peu près équivalent, que l'animal soit ou non contraint.

Chez le rat à pylore lié (SHAY) la mise en contrainte provoque à l'inverse une diminution importante du débit acide de l'ordre de 94 % pour MENGUY (41), BRODIE (17) a montré que seul était alors mis en jeu le volume sécrétoire ;

b) sur le plan de la sécrétion peptique, KIRSHBAUM utilisant un montage à peu près identique à celui d'une fistule gastrique chronique, signale sous contrainte une augmentation significative de la sécrétion peptique. ADER (3.4) observe chez le rat contraint une augmentation du taux du pepsinogène sanguin, alors qu'il n'observe rien de tel chez des animaux placés dans des cages de conflit.;

c) MARTIN (M.S.) rapporte que la contrainte parait altérer le métabolisme des glyco-protéines (39). Ces altérations portent plus particulièrement sur les glyco-protéines sulfatées qui peuvent jouer un rôle important dans la protection de la paroi gastrique en diminuant la protéolyse peptique (37-39);

d) En ce qui concerne la vaso-motricité de la muqueuse, elle subit des modifications

très précoces à l'examen macroscopique et histologique de l'estomac d'un rat soumis à la contrainte. Par auto-radiographie des estomacs après injection intra-veineuse de phosphore 32 RONFILS et col. ont vu des modifications circulatoires dès la 2e heure de contrainte alors que les premiers stades de l'ulcération apparaissent vers la 4e heure. Pour GUTH elles précèdent l'apparition des ulcération, et sont sous la dépendance de la libération d'histamine, de sérotonine, et d'héparine à partir des mastocytes gastriques. (cité in 39).

Après avoir rappelé l'ensemble de ces données, nous replacerons l'ulcère de contrainte par immobilisation imposée dans les deux grandes options pathogéniques qui se partagent actuellement son étiologie: (39-48-58-71)

- pour les uns, il s'intègre dans le cadre d'une agression générale (stress-ulcer de SINES) plus ou moins intense selon sa durée, et selon le volume de contrainte, tout en admettant la part du facteur psychologique ;

- pour les autres "il parait toutefois difficile de faire entrer l'ulcère de contrainte dans le cadre du syndrome d'adaptation générale de SELYE (51), les arguments majeurs dans ce sens sont : la réaction quasi quantitative au stimulus contrainte bien différente de la réaction de seuil provoquée par le stress selon la conception de SELYE ; l'absence de protection par l'hypophysectomie ; l'absence d'hyperfonctionnement surrénal pendant la période de contrainte" (15).

C'est dans cette dernière optique que nous avons choisi de travailler, considérant l'ul-

cère de contrainte comme une méthode expérimentale psychosomatique où des lésions somatiques sont déterminées par des perturbations essentiellement psychologiques. (14)

B. De multiples possibilités de faire varier ce paramètre psychique, que ce soit dans des conditions naturelles, ou par des artifices expérimentaux, ont été utilisées. C'est ainsi que différents travaux ont été conduits s'attachant à l'influence sur la contrainte de facteurs individuels, héréditaires, sociaux. D'autres enfin se sont préoccupés des conditions mêmes dans lesquelles a lieu la contrainte. (36-39)

1) Les facteurs individuels :

- selon le sexe du rat utilisé les résultats diffèrent : les femelles ont une activité augmentée pendant l'oestrus qui dure 4 à 5 jours ce qui pourrait favoriser l'ulcérogénèse. En effet ADER (1) voyait une plus grande sensibilité à la contrainte chez la femelle Wistar que chez le mâle de la même souche, et SAWREY et LONG (49-50) qui ne retrouvent pas les mêmes résultats l'attribuent au fait que la majorité des femelles utilisées par ADER étaient en périodes d'oestrus. La grossesse modifie également les résultats (31) ;

- selon leur poids : les rats de très petite taille (50-80 g.) sont très sensibles à la contrainte de même que les très gros rats (plus de 350 g.) (16.29);

- selon leur comportement spontané avant la contrainte : BONFILS et coll. (13) ont constaté que les pourcentages d'ulcération sont très différents selon que l'on met en contrainte des rats "actifs" ou "passifs". Les deux grou-

pes d'animaux sont déterminés avant la contrainte par une étude de l'activité exploratoire de l'animal par le test de LAT (34). Ainsi, dans certaines conditions d'élevage les rats de comportement "passif" avaient une fréquence ulcéreuse trois fois plus élevée que les rats "actifs". Les auteurs concluent que "ce résultat quelque peu paradoxal en apparence, peut s'expliquer par l'incapacité des rats "passifs" à décharger dans une action, ou une tentative d'action la tension émotionnelle provoquée par leur immobilisation" (15).

2) Les facteurs héréditaires :

SINES a sélectionné des souches de rats sensibles aux ulcères par une méthode de contrainte un peu différente de celle de BONFILS, puisqu'il enveloppe ses rats dans un cocon de gaze entouré d'une bande plâtrée dont l'animal ne dépasse que par la tête et la queue. Le rat ainsi contraint est laissé seul pour 48 heures à jeun dans une cage (58). SINES constate que ces souches de "stress ulcer susceptible rats" sont constituées de rats plus actifs (sur le plan de l'activité exploratrice). Ces rats ont un apprentissage plus rapide à la réponse d'évitement, mais pas de différences dans les réactions d'approche. Ils sont moins dominants au sens qu'ils contrôlent moins vite et moins longtemps que des rats normaux le seul point d'eau accessible dans une cage où ils sont mis ensemble. Par ailleurs les femelles ont un comportement maternel perturbé néfaste à la croissance des petits. En dehors de ces facteurs de comportement, il a noté que ces animaux perdent un pourcentage plus faible de leur poids pendant le jeûne hydrique, et tendent à avoir moins d'acide chlorhydrique libre gastrique, avant et après immobilisation. (22) Leur activité intestinale est plus marquée. (59-60-61-62-63-64 et 43)

MARTIN (M.S.) reprenant cette étude de lignées résistantes ou sensibles à l'ulcère de contrainte (38-39) constate : chez les rats de lignée résistante il existe une sécrétion acide diminuée, et une incorporation plus importante du sulfate dans les glyco-protéines de la muqueuse gastrique. Ces deux facteurs pourraient être responsables de la résistance de l'estomac à l'agression peptique, cependant son étude de lignées sensibles n'a pas donné de résultats significativement différents.

3) Les facteurs sociaux ont une importance toute particulière dans la réaction individuelle des rats à la contrainte.

En effet les rats ont un mode de vie grégaire dès la naissance par nichée de 5 à 10, sans poils, aveugles à la naissance, les oreilles closes, pourvus d'une motilité réduite, ils n'ont pour tous réflexes qu'une réponse de succion à la stimulation buccolinguale, et par contact avec les téguments céphaliques, un déplacement du corps vers la source de stimulation que COSNIER (20) a nommée "Réaction d'enfouissement".

Ce n'est que progressivement par interrelations avec sa mère et ses frères qu'il se différenciera au sein de la communauté.

- C'est WEININGER qui a montré sur un plan très général, que des conditions harmonieuses d'élevage rendent les animaux plus résistants aux agressions ultérieures. Il a montré que les manipulations survenues dans le jeune âge--early-handling - (70) peuvent interférer ensuite sur le comportementdu rat de laboratoire.

- L'âge de séparation de la mère a fait l'objet de travaux d'ADER, TATUM et BEELS (1-2) : ils observent que des jeunes rats séparés pré-

cocement de leur mère et élevés individuellement dans des cages de conflits sont plus sensibles aux ulcérations gastriques que les témoins. Le maximum de perturbations apparaît pour un sevrage au 15e jour. Par contre si la séparation survient au 10e jour de la vie, les animaux sont plus résistants à l'ulcère de contrainte.

- Les relations entre congénères au cours de l'expérience initiale et le type d'habitat, restrictif ou riche en stimulations, modulent également les résultats de la contrainte. Ainsi des rats élevés groupés font plus rapidement des ulcères de contrainte. (16-8-30-66-73)

4) Les conditions "actuelles" dans lesquelles se déroule la contrainte influent également sur le pourcentage d'ulcération obtenu. Ces conditions constituent l'environnement expérimental, se distinguant généralement de l'environnement naturel par le fait qu'il "est plus simple et que, dans la mesure du possible ces différentes variables sont contrôlées par l'expérimentateur"(20, p. 117).

- Les données visuelles, tactiles thermiques acoustiques, olfactives (l'odeur des congénères du rat diminue l'indice de défécation (68-69), c'est à dire l'émotivité dans l'open-field) ne sont pas des données simples perçues isolément Nous rappellerons ici quelques données sur la température, le jeûne et la présence de congénères.

a) BRODIE et VALISKI ont étudié de façon précise l'influence de la température sur la contrainte. Ils obtiennent des lésions gastriques avec une contrainte de courte durée ; en la faisant à + 5° , 30 à 60 minutes suffisent alors pour donner 93 % de lésions gastriques. Il ne s'agit pourtant que d'hémorragies

et non d'ulcères ou d'érosions muqueuses.

SENAY et LEVINE, en contraignant des rats pendant deux heures à une température de 4 à 7 degrés, obtiennent 67 % d'ulcères vrais. (56)

BUCHEL et GALLAIRE, ont montré que des variations modérées de l'ordre de un à deux degrés peuvent modifier profondément les résultats de la contrainte. Ainsi deux groupes de 20 rats, contraints pendant deux heures trente à 20 et 24 degrés font respectivement 70 et 31 % d'ulcères. Ceci demeure valable pour des contraintes très courtes.

M.S. MARTIN (39) a mis en évidence par des contraintes en chambre froide à + 5°, qu'il apparaît très rapidement des altérations de la muqueuse gastrique, très voisines de celles obtenues en 24 heures à 22°. Elles sont plus hémorragiques.

Ces contraintes (effectuées en tube cylindrique) sont impossibles par haute température à 40°, car les rats mis en contrainte meurent en moins d'une heure ; notons d'ailleurs que le pourcentage de mortalité spontanée à 40° n'est pas négligeable chez le rat.

b) Le jeûne est également un facteur dont il faut tenir compte. BRODIE effectue des contraintes après 48 heures de jeûne ; mais GRANDJEAN (cité in 15) a montré que le jeûne seul pendant 72 heures, entraine 28 % d'ulcérations. ADER étudiant l'influence des rythmes du comportement et de la physiologie du rat sur le développement d'ulceres gastriques (7), augmente le pourcentage d'ulcérations obtenu en ne prenant en compte que des animaux dont l'estomac est vide lors du sacrifice.

c) La contrainte, dans un volume donné, ne donne pas les mêmes résultats selon que les

rats sont contraints séparément ou ensemble. C'est ce que montre l'expérience suivante (DUBRASQUET, notes personnelles) que nous appellerons "des rats frères", "trois rats sont mis ensemble en contrainte dans un volume de 540 cm^3, soit trois fois le volume de 180 cm^3 correspondant au volume de contrainte en corselet grillagé pour un rat de 160 g. ; les trois font chacun un pourcentage d'ulcération inférieur à celui que chaque animal aurait dû faire en étant seul dans le même volume de 540 cm^3"; on constate ici que la présence de congénères, le groupe, protège de l'ulcère de contrainte.

C Envisageant l'ulcère de contrainte sous l'angle de la privation d'activité chez un animal spontanément très actif, DUBRASQUET, LEWIN et BONFILS, se sont attachés à un prolongement particulier de son étude. Ils ont utilisé une autre méthode, et étudié les effets de l'activité imposée horaire chez des rats mis en contrainte pour 24 heures. Ils ont ainsi centré leur travail sur l'impact psychosomatique proprement dit de l'ulcère de contrainte : (21)

ce travail a été établi à l'aide du montage expérimental comportant les roues de contrainte que nous serons amenés à décrire ultérieurement. Pour les besoins de l'exposé nous dirons qu'elles permettent par un dispositif approprié de déterminer un volume de contrainte réglable. Dans cette expérience, elles avaient été mises en rotation selon un programme défini, imposant au rat des alternances de repos et d'activité.

Les résultats obtenus sont les suivants :

1) Pour une activité imposée nulle : la fréquence des ulcères est inversement proportionnelle au volume de contrainte. :

350 cm^3 : 76 % ± 14
425 cm^3 : 70 % ± 15 limite de confiance
525 cm^3 : 28 % ± 14 95 %

2) Pour une activité donnée : quel que soit le volume on retrouve globalement cette même loi.

3) Pour un volume donné : on constate

a) Pour 525 cm^3 (grand volume)
- ce volume est moins ulcérogène au repos
- l'activité imposée est un facteur augmentant le pourcentage d'ulcères, avec cependant un minimum pour 15 mn d'activité par heure. Ce volume ne constitue presque pas une contrainte pour le rat.

b) Pour 350 cm^3 (petit volume)
- pour une activité nulle c'est le volume le plus ulcérogéne ; quand on augmente progressivement l'activité imposée, on observe tout d'abord un effet protecteur, puis au delà de 5 minutes d'activité imposée en 24 heures, un effet aggravant. Une activité imposée trop grande, place le rat dans une réelle situation de conflit, compte tenu du volume qui est déjà un facteur de contrainte.

c) Pour 425 cm^3 (volume intermédiaire) : ce volume apparaît comme critique, dans la mesure où l'interaction activité-volume s'exerce le plus manifestement, donnant des résultats intermédiaires aux précédents.

Une telle expérience a permis plusieurs conclusions :

a) Cette nouvelle méthode de contrainte devait être comparée à la précédente : le pourcentage d'ulcération en roue de contrainte est différent de celui obtenu dans une cage pour les volumes 425 et 350 cm3, et le demeure même si l'on tente d'introduire des facteurs de ressemblance entre les deux méthodes ; c'est ce que rappelle ce tableau (20).

Méthodes	vol. 350 cm3	Vol. 425 cm3	Vol 525cm3
Cage	$35^{\pm}$ 1,75	$30^{\pm}$ 1,35	$28^{\pm}$ 1,45
Roue	$76^{\pm}$ 13,9	$70^{\pm}$ 14,9	$28^{\pm}$ 14
	p inférieur à 0,001	p inférieur à 0,001	non significatif

b) Elle permet de montrer que l'activité imposée a un pouvoir ulcérogène différent suivant le volume dans lequel elle s'exerce, réalisant tantôt un facteur protecteur, tantôt un facteur aggravant.

c) C'est par une expérience complémentaire qu'est apparu un autre facteur modulant les effets de la contrainte, qui est celui de l'heure à laquelle on impose une activité. Cette expérience a consisté, dans le même montage expérimental, pour des contraintes durant 24 heures, à rechercher les effets sur le pourcentage d'ulcération d'une activité imposée de 10 minutes par heure pendant 12 heures consécutives, diurnes (5 h - 17 h), ou nocturnes (17 h - 5 h), en comparaison avec une même durée d'activité horaire imposée tout au long des 24 heures, le volume étant de 425 cm3 . Les résultats ont été regroupés dans le tableau suivant :

	Jour	Nuit	Permanent
Nombre de rats	36	29	36
Rats ulcérés	18	24	13
Pourcentage	50 %	80 %	36 %

Compte tenu de la significativité
- les résultats des activités imposées de jour et de nuit sont différents. pour : p. compris entre 0,01 et 0,02.
- ceux de l'activité imposée de nuit et permanente le sont à $p < 0,001$
- ceux de l'activité imposée diurne et permanente ne diffèrent pas.

Réserve faite quant aux dates d'expérimentation (mars), un fait est à noter :

- le plus bas pourcentage de rats ulcérés est obtenu avec une activité imposée de 10 minutes par heure, en permanence au cours du nycthémère.

- c'est le pourcentage d'ulcérations pour l'activité imposée durant les heures diurnes qui vient ensuite ;

- et c'est lorsque l'activité imposée horaire de 10 minutes survient la nuit que le pourcentage d'ulcérations est le plus fort : 80 %

+ Une interprétation peut être esquissée :

- Une activité horaire imposée permanente sur les 24 heures pourraît être protectrice le jour, et aller dans le sens de l'activité propre du rat la nuit, d'où le plus faible pourcentage d'ulcération. : 36 % ;

- une activité imposée diurne, suivie d'un

arrêt nocturne, protège de l'ulcération de jour, mais contrarie l'activité nocturne naturelle du rat, d'où un pourcentage moyen : 50 %;

- une activité imposée nocturne, précédée d'un arrêt diurne, va dans le sens de l'activité spontanée du rat la nuit, mais n'a pu exercer de protection diurne, d'où le plus fort pourcentage d'ulcération : 80 %.

Il faut encore observer que des deux facteurs dégagés : "protection diurne" ou "activité nocturne naturelle", c'est le premier qui est prépondérant. En effet il n'existe pas de différence significative entre le pourcentage d'ulcération obtenu par une activité imposée limitée à 12 heures de jour, ou permanente au long des 24 heures de contrainte.

D. Une même préoccupation relative à l'influence de la relation "activité du rat (quelle qu'elle soit) et contrainte" sous-tend le travail de ADER que nous allons rapporter (5.7). Dans le travail de DUBRASQUET-LEWIN BONFILS c'est le couple "activité imposée - immobilité imposée " qui centre l'expérience. Pour ADER il s'agit d'étudier la corrélation entre l'activité spontanée du rat et la contrainte (7).

Il est connu que l'activité spontanée du rat est à prédominance nocturne et que son repos est diurne.

+ ADER conditionne au préalable ses rats à un rythme Light/ Night de 12/12 heures, pendant environ trois semaines. Lorsqu'un rythme très différencié d'activité nocturne est apparu, il met en contrainte ses rats pour une durée de six heures à deux moments du nycthémére : une série est contrainte au moment du pic

d'activité "nocturne", et l'autre pendant la période de repos. Il constate que c'est au moment du pic d'activité que la fréquence ulcéreuse est la plus grande.

Il étudie parallelement les taux plasmatiques du pepsinogène et des corticoïdes :

Ie pepsinogène varie suivant un rythme nycthéméral dont les différences d'amplitude n'excédent pas 20 %, et ces variations ne peuvent être reliées au pourcentage d'ulcération ;

les corticoïdes plasmatiques varient de façon significative au cours du nycthémére, mais ces variations ne peuvent non plus être corrélées avec le pourcentage d'ulcération .

A partir de ces deux études, l'influence différente de l'activité imposée de jour ou de nuit, et l'étude des variations du pourcentage d'ulcération en fonction de l'activité spontanée, nous pouvons envisager une dimension supplémentaire dont l'importance en biologie apparaît depuis quelques années, et qui est la dimension temporelle.

E. Tous les processus biologiques sont en effet soumis à l'influence du temps, du plus élémentaire au plus complexe, et les variations de ces phénomènes s'effectuent selon des RYTHMES.

- A la suite de HALBERG (28) on décrit des "rythmes CIRCADIENS" d'environ 24 heures, les plus fréquents et les mieux connus ; on décrit aussi des "rythmes INFRADIENS" dépassant largement les 24 heures, de quelques jours à quelques mois ; et des rythmes annuels ou "CIRCANNIENS" d'environ un an, tels que les floraisons ou les grandes migrations animales.

- Le rat, comme de nombreux rongeurs sauvages, a un maximum d'activité nocturne; ses horaires de repas sont successivement de 17 à 21 heures, et de 1 à 5 heures (44).

Cette activité du rat est soumise à un "rythme CIRCADIEN"; ceci a été confirmé par de nombreuses expériences, qui ont tenté de modifier ce rythme en faisant varier l'environnement du rat.

. Ainsi le jeûne entraîne après une période d'augmentation de l'activité vers le 2e, 3e jour une réduction progressive des mouvements si bien que vers le 8e jour l'amplitude des variations circadiennes est faible.

. La modification des horaires de repas : en lumière constante - en alimentant le rat à 13 h 30 on observe une activité qui persiste jusqu'au soir, diminue de 18 à 21 h et croît à nouveau jusqu'au moment du repas.

. La lumière continue ne supprime pas l'activité "nocturne" du rat (SLONAKER) pas plus que l'obscurité continue mais dans ce dernier cas chez le rat animal à activité nocturne, il y a raccourcissement de la période qui devient plus courte que 24 heures. Ce décalage de phase régulier a été retrouvé aussi par QUAY (45) soumettant les rats 14 h / 10 h à éclairement minimum constant.

. La cécité ne supprime pas non plus le rythme circadien du rat, cependant la différence d'amplitude entre maximum et minimum d'activité est moins accentuée.

. Si on fait varier la température et la lumière on constate que la temperature ne modifie pas l'inhibition de l'activité provoquée chez le rat par l'illumination. Mais chez le rat aveugle ou maintenu à l'obscurité, il

est possible d'établir un rythme particulier en modifiant le palier de température de la pièce d'élevage toutes les 12 h : les animaux sont plus actifs à 16° qu'à 27° et le rythme imposé ne correspond plus au rythme antérieur.

Nous arrivons ainsi à un certain nombre de notions :

1. L'activité du rat obéit à un rythme circadien, car en fonction des modifications affectant l'environnement on peut :

. atténuer l'amplitude des variations circadiennes,
. inverser ou modifier l'horaire des minima et maxima d'activité. Mais toutes les tentatives faites pour réduire à moins de 20 h. ou augmenter à plus de 28 h. la période du cycle se sont soldées par un échec.

2. Le rythme est endogène puisque les expériences où l'on donne "libre cours" (free running) aux manifestations cycliques, c'est à dire dans des laboratoires où on contrôle les facteurs essentiels de l'ambiance de façon constante (lumière ou obscurité, température, humidité, son etc...) il persiste une périodicité.

Il existe donc des rythmes internes ou endogènes (INTERNAL TIMING) qui peuvent se synchroniser sur les variations régulières de facteurs extrinsèques ou exogènes (EXTERNAL TIMING). Ces facteurs extrinsèques ont été différemment nommés :

. agent entrainant("ENTRAINING AGENT") : PITTENDRIGH pour qui existeraient deux systèmes d'oscillations : l'un réagissant aux excitations lumineuses et l'autre aux excitations thermiques (cité in 67).
. synchroniseur ("Synchronizer" de HALBERG)

. donneur de temps ("Zeitgeber" ASCHOFF).

Selon les propres mots de REINBERG et GHATA (46) :

"De multiples données sont à prendre en considération :

a) la sensibilité du système biologique au facteur extrinsèque considéré ;

b) la période et l'amplitude de la variation de ce facteur;

c) son intensité ;

d) sa qualité (la lumière et la température viennent en tête de la liste des facteurs doués d'une influence). Lorsque ce choix est convenable, par conséquent que l'influence existe, on observe une relation temporelle constante entre la variation du facteur externe et celle du système biologique. La tendance actuelle est d'assimiler le rythme circadien et le rythme du facteur externe à deux variations de même période dont l'angle de différence de phase est constant".

En d'autres termes, il existe un rythme circadien endogène, mais si ce dernier n'est pas entretenu par le ou les synchronisateurs externes, il se déphase et glisse au cours du temps selon un phénomène d'amortissement. Chaque jour le synchronisateur externe vient corriger ce "glissement". Si l'on compare les rythmes des synchronisateurs externes à ceux du système biologique considéré, on constate que les premiers sont en avance de phase par rapport aux seconds.

Parallèlement aux variations nycthémérales de l'activité spontanée du rat, à l'étude de

sommeil (26), on a décrit de nombreux autres phénomènes physiologiques variables (52 - 53 - 54 - 65) tels que l'élimination urinaire et le taux sanguin des cortico-stéroides, ou que le taux des protéines plasmatiques (54). DUBRASQUET a montré sur des rats à pylore lié que la sécrétion gastrique était rythmée (22).

-:-

Chapitre I

PRINCIPE ET PLAN D'EXPERIENCE

-:-

Le rappel de ces données concernant l'ulcère de contrainte et les facteurs individuels, génétiques, sociaux, et expérimentaux, nous permet de tracer le cadre dans lequel s'inscrit notre travail.

Nous avons envisagé de faire une étude de l'activité spontanée de rats choisis au hasard parmi ceux que nous utilisons pour notre expérimentation, afin d'avoir des références quant à l'activité, sur nos propres animaux. D'autre part nous avons étudié l'influence de l'heure de début de la contrainte sur le pourcentage d'ulcérations obtenu. Ces études nous permettent un essai de corrélation entre l'activité spontanée et la contrainte en fonction de l'heure de mise en contrainte.

Nous avions la possibilité d'opérer de deux façons :

- ou bien faire une étude longitudinale, c'est à dire utiliser les mêmes animaux pour étudier d'abord leur activité spontanée, et les contraindre ensuite ;

- ou bien faire une étude transversale, c'est à dire travailler sur des séries d'animaux de souche connue, de conditions d'élevage identique, séries utilisées dans une situation expérimentale la plus stable possible au cours

du nycthémère. C'est décider d'assimiler une population de rats étudiés à différents moments du nycthémère par série, à un rat unique.

C'est la solution que nous avons choisie, car outre que sa durée aurait dépassé le nombre de jours où nous pouvions avoir le rapport lumière-obscurité choisi (18 h / 6 h), la première solution aurait introduit un facteur d'accoutumance de l'animal à la situation expérimentale.

PLAN DE NOTRE EXPERIENCE.

1. Etude de l'activité spontanée du rat au cours du nycthémère, par enregistrement et par observation directe, sur des animaux non conditionnés.

2. Etude du pourcentage d'ulcération obtenu pour des contraintes :
- en roues de contrainte immobiles pendant 24 heures, de trois volumes différents (350 - 425 - 525 cm3)

- et en corselets grillagés (représentant un volume de 180 cm3) pendant 7 heures et 24 heures.

L'ensemble a été fait pour un éclairement lumière-obscurité (L/N) de 18 h. / 6 h. du 2 juin au 26 août 1969. La prolongation jusqu'au mois d'août des expériences est due à des ennuis techniques).

Le nycthémère a été fractionné en 8

tranches" de trois heures, si bien que la contrainte, tant pour les roues de volume 350, 425, 525 cm3 que pour les contraintes en corselet,, a débuté à 0 h, 3 h, 6 h, 9 h, 12 h, 15 h, 18 h, 21 h et pour une durée de 24 heures ou 7 heures en corselet.

-:-

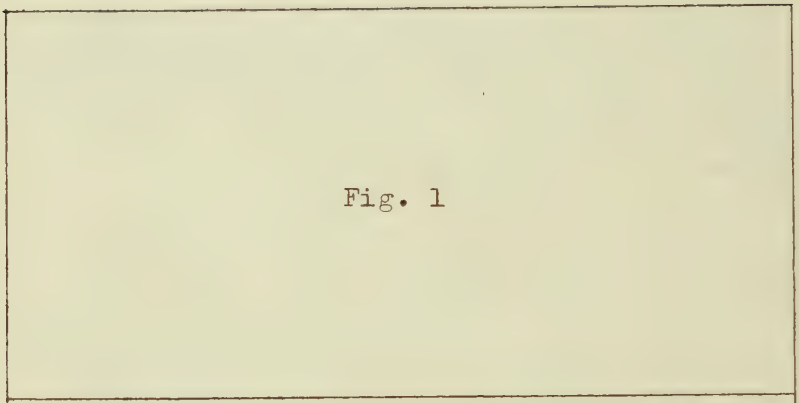


Fig. 1

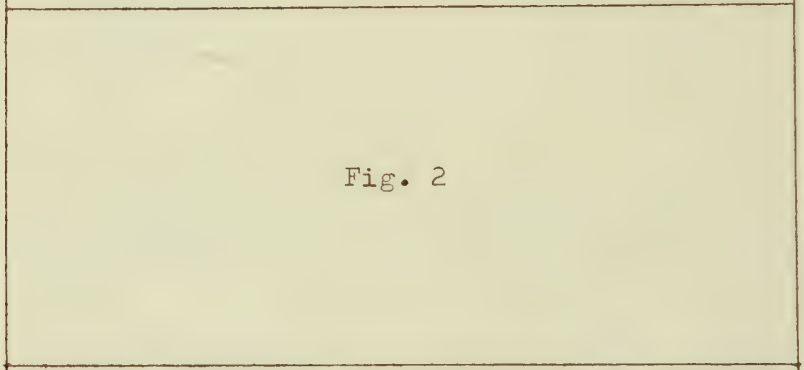


Fig. 2

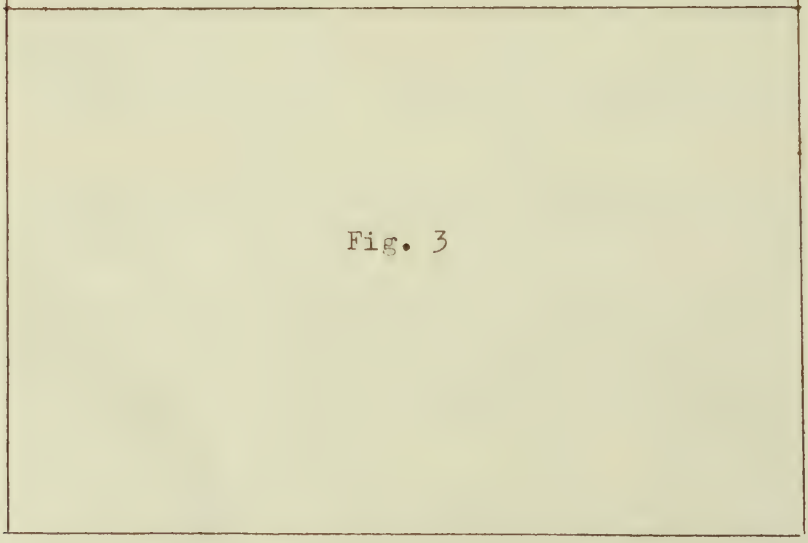
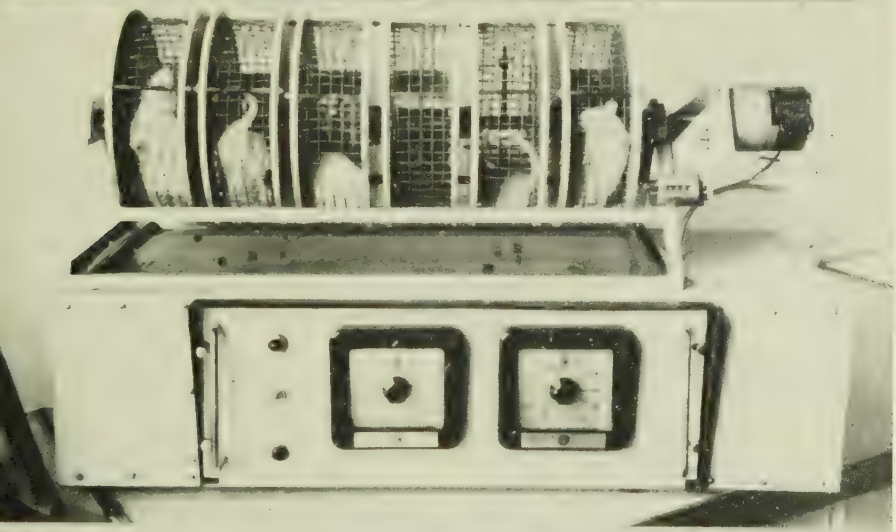
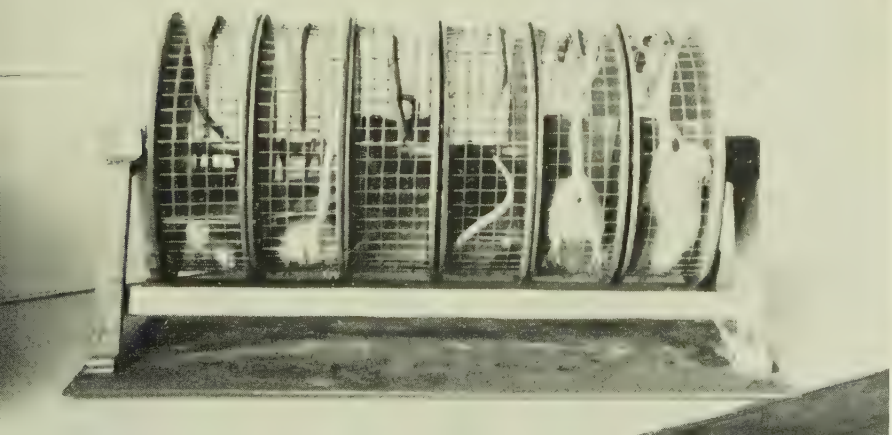


Fig. 3





Chapitre II

TECHNIQUE

-:-

A. MESURE DE L'ACTIVITE SPONTANEE.

1) Méthode par enregistrement :

- Trois roues d'écureuil (I, II, III) (Fig. 1) distantes d'environ 30 cm les unes des autres, indépendantes les unes des autres, et disposées parallèlement ont été utilisées. Leurs flancs sont faits de deux plaques d'Isorel de 22 cm de diamètre. La périphérie sur laquelle le rat se déplace est en grillage métallique (section d'un carré du grillage : 1 x 1 cm) de 6 cm de large. Dans cette surface de révolution est aménagée une trappe, par laquelle on introduit le rat, fermée par un ressort muni d'un crochet. Chaque roue est parfaitement mobile et libre autour de son axe horizontal. Nous avons disposé sur la circonférence extérieure des plaques d'Isorel, "n" pointes métalliques reliées électriquement entre elles.

- Le dispositif enregistreur (Fig.4) comprend un amplificateur A et une table traçante T. Quand la pointe P touche le contact C, un signal est envoyé dans l'amplificateur et la plume trace un top. La vitesse et le sens de rotation de la roue sontfonction de l'activité du rat. La distance entre les pointes est

$$d = \frac{\pi D}{n}$$

(D = diamètre de la roue). Le nombre n est choisi pour obtenir une sensibilité compatible avec l'activité du rat d'une part, et la lisibilité de l'enregistrement d'autre part. Le déroulement du papier ainsi que la chronologie de l'expérience sont contrôlés par un "Topper" marqueur de temps. On obtient un enregistrement par rat, c'est à dire par roue d'écureuil.

2) Méthode par observation directe :

Elle a été appliquée pendant la même période d'été, selon la technique de LAT (34)

- cette méthode étudie pendant 15 minutes le comportement du rat dans une cage haute à deux compartiments inégaux séparés par une cloison grillagée où est incluse une trappe ; l'animal est introduit dans le petit compartiment, et la trappe levée à la 7e minute ; l'ensemble du montage est placé dans une enceinte isotherme et isolée du bruit :

- l'observation des animaux est faite au travers d'une glace sans tain. Le comportement est apprécié dans chaque compartiment et pour chacune des périodes par le comptage des réactions suivantes :

- nombre de périodes de lavage
- temps d'immobilisation complète
- nombre de positions érigées

La découverte de l'ouverture par la trappe levée, et le nombre de passages à travers celle-ci, caractérisent l'activité exploratrice. Cette méthode a été utilisée préalablement à l'enregistrement de l'activité spontanée, selon la technique décrite plus haut, pour les séries ayant débuté à 6 h, 9 h, 12 h 15 h, 18 h. Si bien que pour ces horaires, les rats de référence (c'est à dire non con-

traints) ont été doublement étudiés sur le plan de leur activité spontanée.

B. METHODES DE CONTRAINTE.

Nous avons utilisé la contrainte en corselet (volume 180 cm3) et la contrainte en volume variable. Nous avons choisi la roue de contrainte plutôt que les cages à compartiment variable car elle venait d'être définie comme adaptée à l'étude du conflit activité-ulcère (21).

1) La contrainte en corselet :

nous utilisons la contrainte en corselet décrite par BONFILS et col. (15):

"sans aucune précaution préalable les animaux sont soumis à une anesthésie générale à l'éther. Durant leur hypnose, ils sont immobilisés dans un grillage souple ou peu rigide à mailles de un cm de côté au maximum, de la manière suivante : 4 trous sont percés à l'emplacement des pattes qui sont enfoncées sans effort et dépassent à partir de leur racine. Ces dernières ne doivent subir aucune striction. Les pattes sont attachées entre elles deux à deux (les antérieures ensemble, et les postérieures de même) ; puis le grillage est rabattu de chaque côté de sorte que les deux pans se rabattent sur le dos, moulant la circonférence du corps sans le serrer. Ce dispositif est maintenu par un lien. En avant, le grillage soutient plus ou moins le port de la tête. L'animal ainsi immobilisé, est suspendu horizontalement à un support de burette , de telle façon que ses pattes ne touchent pas le sol. Il restera dans cette position jusqu'au moment du sacrifice ".

2) La roue de contrainte.

Une première batterie de 6 cages cylindriques pouvant tourner autour d'un axe horizontal a été utilisée : chaque cage cylindrique a 22 cm de diamètre ; les deux faces latérales du cylindre placées dans un plan vertical sont opaques et distantes de 6 cm. La surface de révolution sur laquelle marche le rat est en fil de laiton, 0,5 mm de section, formant un grillage de maille 10/10 ; sur cette surface une trappe coulissante est aménagée pour introduire l'animal. L'axe de rotation qui est commun aux six roues est entouré à l'intérieur de chacune d'entre elles par un manchon libre solidaire d'une plaque qui reste immobile pendant la rotation et qui isole à l'intérieur du cylindre deux volumes distincts; le plus petit des deux compris entre la plaque et la portion basse du cylindre correspond au volume de contrainte dans lequel sera placé le rat ; ce volume peut être réglé en jouant sur la hauteur (variation possible de 350 à 750 cm3) la longueur de la plaque étant alors modifiées par le jeu de tirettes latérales : ainsi le volume de contrainte est toujours entièrement clos. Pour cette expérience cette roue a été utilisée immobile et les trois volumes choisis sont ceux précédemment étudiés (21) : 350 - 425 - 525 cm3 (Fig. 2)

. Une deuxième batterie de 6 cages cylindriques en Isorel pour les parois latérales a été construite sur le même modèle, seules les plaques permettant d'obtenir le volume de contrainte choisi diffèrent ; elles ne sont plus réglables, mais taillées à la mesure correspondant à ce volume, et ne restent en place que pour un volume donné. (Fig. 3).

Les deux batteries de 6 cages cylindriques reliées par leur axe horizontal, qu'elles soient en métal ou en Isorel, restent fixes

pendant la durée de l'expérience, leur poids ne permettant pas aux rats contraints de les faire tourner.

. PRINCIPE DE DEROULEMENT D'UNE EXPERIENCE.

Nous avons annoncé dans notre plan d'expérience qu'il s'agit d'une expérience d'été, sans modification de l'environnement lumineux, sur des animaux non conditionnés.

Les rats sont sortis de leurs cages d'animalerie juste avant la mise en contrainte. Ils ont jusque là librement bu et mangé. Pour les horaires où l'activité spontanée a été étudiée par les deux méthodes (observation directe et enregistrement), les trois rats préalablement étudiés par la technique de LAT ont été marqués et replacés dans leurs cages initiales dans l'animalerie. Lors de l'expérience ils sont introduits dans les trois roues d'enregistrement, apres avoir été pesés. Ce sont les rats de référence.

Parallèlement 12 rats sont placés dans les deux batteries de cages cylindriques pour 24 heures, tandis que 12 autres sont mis en contrainte en corselet pour 7 heures et 12 autres en corselet pour 24 heures.

Tous ces rats mis en contrainte ont été pesés auparavant. On note la température, le degré hygrométrique et tout incident particulier ayant pu troubler le déroulement de l'expérience (orages, etc...).

Ces expériences ont lieu dans une pièce réservée à cet usage, contiguë à l'animalerie avec laquelle elle communique. Elle est éclairée par deux baies vitrées. Cependant du fait de l'importante chaleur de l'été, l'une des

deux baies est restée continuellement masquée par un rideau tandis que l'autre ne l'était que jusqu'au quart inférieur. Il nous a été nécessaire d'éclairer électriquement la pièce d'expérimentation brièvement pour la mise en train des expériences 21 h, 0h, 3 h.

Par contre pour le sacrifice des rats en contrainte de 7 heures, survenant la nuit, ceux-ci sont sortis de la pièce dans l'obscurité afin de ne pas introduire un stimulus lumineux intempestif dans les cycles de 24 heures.

Au bout de 24 heures, les 12 rats en contrainte en corselet et les 12 en roue de contrainte sont sacrifiés à l'éther. Chaque estomac est prélevé et ouvert le long de la grande courbure pour visualiser les altérations muqueuses ; il est numéroté, ce qui permet après la première lecture à l'état frais, d'en faire une seconde après fixation et conservation dans le sérum formolé.

Quant aux trois rats de référence, ils sont mis à part à la fin de l'expérience, et ne reserviront ultérieurement ni pour un autre enregistrement ni pour une autre contrainte qu'elle soit en roue ou en corselet.

En résumé chaque série étudiée dans une "tranche" de nycthémère comprend 39 rats répartis comme suit : 3 rats d'enregistrement, 12 rats en roue de contrainte et 24 rats en corselet.

Au total nous avons utilisé huit fois 39 rats à l'occasion de l'étude de chacun des trois volumes de roue de contrainte.

. METHODES D'ANALYSE DES RESULTATS.

A) Analyse de l'activité spontanée étudiée par enregistrement.

- Dans un premier temps nous avons morcelé en 24 heures l'enregistrement à l'aide des tops toutes les trente secondes, ce qui fait 120 tops / heure.

- Dans une première méthode de comptage toutes les pointes du tracé étaient additionnées par heure. Une seconde méthode plus rapide a pu être utilisée : elle exprime l'activité par la mesure en millimètres des paquets de pointes au lieu d'en donner le nombre total. Les deux méthodes ont été confrontées successivement sur quelques expériences par deux lecteurs différents habitués chacun à une méthode. La comparaison des résultats montre qu'il est équivalent d'utiliser l'une ou l'autre méthode, c'est donc la lecture en millimètre, plus rapide, qui a été conservée.

- Les résultats obtenus sont relevés en nombre absolu d'activité par heure, puis exprimés en nombres relatifs rapportés à l'activité totale par 24 heures.

- Ces deux séries de chiffres, absolus et relatifs, sont portées sur un graphique en fonction de l'heure de contrainte.

- Chaque courbe d'activité relative par rapport à l'activité totale en fonction des 24 heures à partir de l'heure de contrainte est décomposée en une somme de courbes correspondant aux activités élémentaires pour des heures définies (fig. 5)

- Chaque courbe élémentaire est alors représentée par un triangle schématique dont la hauteur est proportionnelle à la hauteur de la courbe, et dont la base est proportionnel-

le à la hauteur de la courbe, et dont la base est proportionnelle à la largeur de la courbe à mi-hauteur.

- Pour chaque horaire de début de contrainte, sont ainsi tracées des séries se triangles regroupés pour une même roue (Roue I par exemple sur la fig 6), en portant en abcisse les 24 heures du nycthémère à partir de 0 heure , et en ordonnées les heures de mise en contrainte. On a représenté de cette façon les différentes activités élémentaires qui, au long du nycthémère, s'ordonnent en groupes d'activité reliés par un trait, dont nous détaillerons plus loin les horaires de survenue. Cette représentation permet de voir qu'à des fluctuations d'horaire près, ces groupes d'activité subsistent au cours du nycthémère, quelle que soit l'heure de début de la contrainte.

- Le déroulement de l'expérience prévoyait trois séries d'enregistrement correspondant aux trois volumes de contrainte étudiés. Pour des raisons techniques (pannes de l'appareil enregistreur) nous n'avons pu faire aucun enregistrement d'activité spontanée, parallèlement aux contraintes effectuées dans les roues de volume 350. D'autre part les tracés des séries 3 heures du matin s'étant arrêtés en cours d'enregistrement n'ont malheureusement pu être interprétés.

B) Analyse de l'activité mesurée par l'activité exploratoire :

Nous avons choisi de relever pendant les 15 minutes du test de LAT dans l'un ou l'autre compartiment :
le nombre de positions érigées,
la somme des temps d'immobilité,
et après levée,de la trappe de communication le nombre de passages de l'un dans l'autre.

C) Méthodes d'analyse des pourcentages d'ulcérations.

1) Description et définition.

"Sous le nom d'ulcère on entend (15): des ulcérations qui siègent toutes sur le ventricule, partie glandulaire de l'estomac des rongeurs. Elles se présentent sous forme de taches noirâtres hémorragiques, souvent multiples, entourées parfois d'une auréole oedémateuse reposant volontiers sur une muqueuse purpurique, siégeant sur toutes les faces où elles peuvent se grouper en stries linéaires parallèles aux courbures. L'histologie a montré que l'ulcère naissait d'une escarre superficielle ne dépassant que rarement la musculaire muqueuse."

Nous comptons un résultat comme positif qu'il y ait une ou plusieurs ulcérations par estomac, et qu'il s'agisse d'un macro ou micro ulcère (loi du tout ou rien).

Nous avons systématiquement éliminé du comptage les rats morts ou ceux pour lesquels l'ulcération était douteuse.

Enfin, pour pouvoir faire le compte des estomacs rigoureusement intacts, nous avons noté à chaque fois les autres altérations de la muqueuse, qu'il s'agisse de lésions vasculaires à type d'hémorragie ou de piqueté hémorragique, de desquamation, ou d'érosion.

2) Les résultats ont été analysés comme suit :

- dans un premier temps nous avons étudié le nombre d'animaux porteurs d'ulcère comme nous l'avons défini, ce que nous avons regroupé sous forme de tableaux (tableaux nº 2 à 6)

- dans un deuxième temps nous avons étudié le pourcentage :

$$\% = \frac{U}{N - D}$$

U = nombre d'animaux porteurs d'ulcère
N = nombre total d'animaux contraints
D = nombre d'animaux porteurs de lésions autres qu'un ulcère.

- Ceci nous a permis de faire une représentation graphique du pourcentage d'ulcérations en fonction des heures de début de la contrainte. Sur un même graphique a été représenté le pourcentage d'ulcération pour les trois volumes de roue de contrainte (fig. 10). Il a été fait de même pour les contraintes en corselet de 7 heures (fig. 9) et pour celles de 24 heures (tracé analogue au tracé 7 heures).

- Ces courbes ont été globalement comparées entre elles par la méthode du X_2 ; puis par la méthode du t de Student, ont été déterminées à l'intérieur d'une même courbe des différences significatives ($p < 0,05$) entre les maxima et les minima qu'elle présente.

-:-

Chapitre III

RESULTATS

Nous envisagerons successivement les résultats suivants :

- l'étude de l'activité spontanée par enregistrement ;

- l'étude de l'activité spontanée par observation directe;

- pourcentage d'ulcération obtenu.

A) Résultats de l'activité spontanée par la méthode d'enregistrement.

1) Le tableau I donne ces résultats.

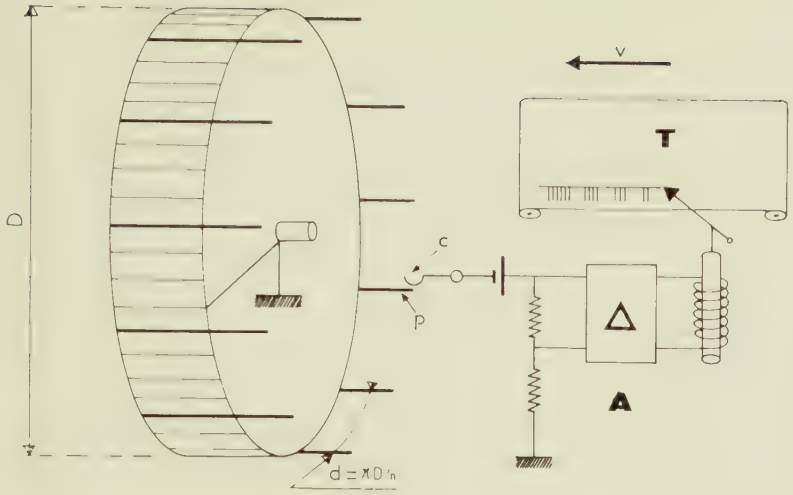
Ce tableau est construit avec les chiffres de l'activité horaire de tous les rats d'une même heure de mise en contrainte, exprimés en pourcentage relatifs à l'activité totale des 24 heures. Verticalement se trouvent les différentes heures de début de la contrainte que ces enregistrements accompagnent, et horizontalement il s'agit des heures fixes du nycthémère commençant arbitrairement à 0 heure.

- Nous pouvons ainsi, sur une colonne donnée (exemple colonne 9 c'est à dire de 9 à 10 heures) lire les activités relatives de tous les rats entre 9 et 10 heures, quelle qu'ait été l'heure de début de la contrainte se déroulant en même temps que ces enregistrements.

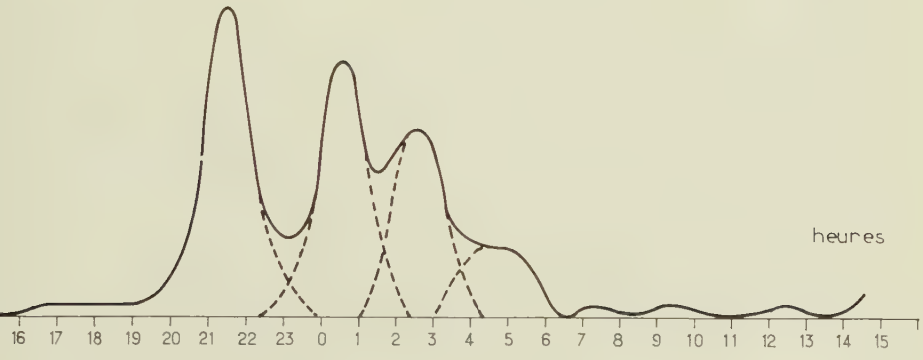
Fig. 4

Schéma du dispositif d'enregistrement

Fig. 5



% d'activité totale



La seule lecture de ce tableau montre des variations selon les animaux ; la sensibilité varie en fonction du rat : ainsi pour les animaux mis en contrainte à 0 heure, le rat de la deuxième ligne du tableau I présente 16 fois sur 24 une activité nulle, alors que celui de la dernière ligne de la même case est très actif et n'en a qu'une sur 24.

- Il apparaît à l'oeil nu que les heures diurnes cumulent le plus grand nombre d'activités horaires nulles. Cependant les tranches horaires, malgré ces différences de sensibilité montrent des valeurs assez reproductibles.

2) Une représentation graphique du pourcentage d'activité horaire du rat par rapport à son activité totale au cours des 24 h. se trouve dans la figure 5, décomposée en courbes élémentaires. Dans chaque courbe les mêmes courbes élémentaires, plus ou moins décalées dans le temps, mais apparaissant selon une séquence identique, ont été mises en évidence. Cette séquence identique des pics d'activité a permis de relier ces mêmes courbes d'une expérience à l'autre.

On a donc obtenu sur un graphique général (figure 6), construit sur le même principe que le tableau I - c'est à dire verticalement les heures de début de la contrainte, et horizontalement les 24 heures d'une journée à partir de 0 heure - la représentation des différentes activités élémentaires s'ordonnant en groupes d'activité. Cette représentation permet de voir qu'à des fluctuation d'horaire près, les groupes d'activité sont au nombre de 5, quelle que soit l'heure de début de la contrainte :

- le premier autour de 18 heures,
- le deuxième autour de 21 heures,
- le troisièle autour de 23-24 heures,
- le quatrième autour de 2 heures,

- le cinquième autour de 4 heures.

La confirmation de ces horaires a été apportée par la représentation de la moyenne générale des expériences de chaque série (série 1, correspondant au volume 425 cm3 ; série 2 correspondant au volume 525 cm3) : (figure 8). Pour construire cette moyenne, les groupes d'activité ont été projetés sur l'axe des heures, et les dimensions obtenues correspondent à la moyenne des dimensions de tous les triangles représentant les groupes d'activité.

Compte tenu de la date à laquelle ont été faites les deux séries d'enregistrement (série 1 du 2 au 16 juin 1969 ; série 2 du 25 juillet au 8 août 1969), on a reporté les heures de nuit de cette époque. La différence d'éclairement est trop faible pour faire apparaître des différences dans les résultats. On peut observer cependant, que dans la deuxième série d'enregistrement, alors que la nuit tombait plus tôt, les périodes d'activité sont légèrement plus précoces (Fig. 8).

3) L'influence de l'heure de début de la contrainte est apparue sur l'importance relative des pics d'activité. En effet au fur et à mesure que l'heure de contrainte, - c'est à dire l'heure à laquelle on place le rat dans un nouvel habitat, la roue d'enregistrement - se rapproche des heures où un groupe d'activité spontanée se manifeste normalement, on observe un décalage sur l'amplitude des groupes à venir, dû vraisemblablement à la substitution à l'activité spontanée d'une activité de type exploratoire de valeur absolue plus faible que celle qui surviendrait spontanément dans l'environnement habituel.

En observant l'aspect réalisé par ces groupes d'activité, il semble que la répercussion

TABLEAU I a) Résultats horaires des pourcentages d'activité relative de chaque Rat par rapport à l'activité totale des 24 heures

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	I0	II	I2	I3	I4	I5	I6	I7	I8	I9	20	2I	22	23
	8,8	4,6	7,7	4,4	7.2	0.9	0.8	0.8	2.3	0	0.2	0.I5	0.8	0.5	0.5	I.3	I3.2	8.8	1.3	5.9	6.7	9.3	6.4	6.7
h	18	0	0	0	9	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	9	9	0	0	0	27	9	9
	26	9	6.4	8.2	7.3	0.5	I.8	0	I.8	0	0.5	0.9	0.9	0.9	0.9	1.4	0.5	2.3	I.8	3.2	4.I	6.	8.2	7.3
	12.5	9.5	9.7	7.4	7.9	6.8	0.3	I.2	4.4	0.3	0	0.4	2	5	0.5	0.9	0.7	0.3	I.3	I.7	5.3	I.3	8.6	5.3
	5.8	5.6	7.3	8.3	8.3	0.	8.8	3.	0.5	0.5	0.5	0.5	0.7	0.2	0	0	0	0.7	8.8	I.7	0.7	16.2	7.6	11.7
	3.5	6	3	3I.8	18	5.5	2.6	0.4	0.4	1.	0.2	0.9	0.4	0.2	0.2	1	0.2	3	1.7	0.9	4.7	7.3	2.6	4
h	5.4	6.8	5.4	8.2	4	0	2.7	5.4	0	0	0	I.4	0	0	0	I.4	0	4	16.4	6.8	I3.6	6.8	6.8	4
	16.5	I0.5	I8	6	7.5	3.7	5.2	0	0	I.5	I.5	0	0	0	0.7	I.5	0.7	0	0	2.2	2.2	12	2.2	7.5
	10	8.7	3.6	I3.2	9.9	0	4.I	I.8	0.8	I.2	0.4	0.2	I.6	I	I	2	0	2	2	I.2	2.8	5.9	I.4	29
	2	7.8	4	7.8	4.8	I	0	I	4.8	4.8	2	1	4	4	I	0	I	3	I	0	4.8	I5.6	I5.6	I0.7
	I	2.2	2.2	3.3	0	I	I	7.7	7.7	I	2	0	6.6	I	I	0.4	0	I3	4.4	0	I8	5.5	7.7	7.7
	I0.4	2.3	11	3.4	3	0.5	I.8	0.7	3.4	4	I	0.7	I	0.7	0.5	0.7	0.7	I.6	0	I	7	9	23	I2.2
h	5.2	I.8	2	6.2	25.5	I3.2	6.7	I.3	I.6	4.7	0.8	2	2.6	2.6	I.6	2	2.9	I.8	I	I.8	9.3	3.I	2.4	2
	3.8	8.4	3.5	I2.2	I3.7	3	7.6	2.7	0.4	I.5	2	0.4	0.4	0.4	0	2.7	0.4	0.4	0	I.2	5	3.8	4.2	22.2
	6.6	6.6	7.7	9.2	I0.3	I6.2	0.4	2.2	I.I	4.8	3	3.7	I.8	0	3.7	0.7	0	I.5	0	I.9	6.3	6.7	4.8	4
	9.9	5.6	I0.6	4.6	22.6	0	0.35	0.7	0.35	0	0.35	0.35	I.4	2.5	0.3	I	I.8	I.4	I.8	0.7	2.8	I5.5	4.6	I0.6
	34.5	8.3	I6.2	9.4	6.8	0	2	0	I	0.5	I	0	I.5	0.5	I.5	I	I	0.5	0.5	0	I.5	5.2	2.6	3.6
	5	I	4	I2	5	4	2	2	3	2	0	3	4	2	3	6	I0	7	2	2	4	I0	2	5.
n	3.7	7.7	3.2	2.8	3	4.6	I.6	0.4	0.8	I.9	0	0	2.2	I.5	0.7	3.7	4.6	5.7	I.7	I4.6	I2.7	7.8	8.3	6.2
	3	0	0	4.5	I.5	0	I.5	0	4.5	0	0	0	9	6	9	I0.7	9	I3.6	I.5	7.5	4.5	9	4.5	0.
	4	3	I0.8	5	2.5	I.5	3.5	2.5	2	2.5	0	0	7.4	I.5	4	4.4	4	5.4	2.5	9.3	7.4	5	9.8	2.5

de l'accoutumance au nouvel environnement (la roue d'enregistrement) dure 6 à 8 heures. En effet les rats mis en contrainte à 6 heures ou 9 heures (fig. 6 et 7) laissent apparaitre intacts les groupes suivants. Par contre, pour le rat mis en cage à 15 heures on observe une diminution relative de l'importance de l'activité 18 - 19 heures. Pour l'enregistrement contemporain des rats contraints à 21 heures, l'activité à venir (autour de 22 - 24 heures) est diminuée, alors que l'activité 18 - 19 heures qui apparaîtra vingt heures plus tard est très importante. L'activité principale de nuit est même repoussée, et l'amplitude maxima d'activité apparaît vers le matin (4 heures).

B) Activité spontanée : résultats de la méthode par observation directe.

Cette étude a été faite préalablement aux contraintes dans le volume 425 cm3.

Nombre jusqu'à 15 mm	6 h	9 h	12 h	15 h	18 h
Positions érigées	8	23	21	16	30
Passage des compartiments	2	8	4	3	7
Minutes d'immobilité	5	5	7	7	5

Les chiffres contenus dans ce tableau représentent la moyenne des chiffres obtenus pour les trois rats qui ont servi ensuite pour

de l'accoutumance au nouvel environnement (la roue d'enregistrement) dure 6 à 8 heures. En effet les rats mis en contrainte à 6 heures ou 9 heures (fig. 6 et 7) laissent apparaitre intacts les groupes suivants. Par contre, pour le rat mis en cage à 15 heures on observe une diminution relative de l'importance de l'activité 18 - 19 heures. Pour l'enregistrement contemporain des rats contraints à 21 heures, l'activité à venir (autour de 22 - 24 heures) est diminuée, alors que l'activité 18 - 19 heures qui apparaîtra vingt heures plus tard est très importante. L'activité principale de nuit est même repoussée, et l'amplitude maxima d'activité apparaît vers le matin (4 heures).

B) Activité spontanée : résultats de la méthode par observation directe.

Cette étude a été faite préalablement aux contraintes dans le volume 425 cm3.

Nombre jusqu'à 15 mm	6 h	9 h	12 h	15 h	18 h
Positions érigées	8	23	21	16	30
Passage des compartiments	2	8	4	3	7
Minutes d'immobilité	5	5	7	7	5

Les chiffres contenus dans ce tableau représentent la moyenne des chiffres obtenus pour les trois rats qui ont servi ensuite pour

Fig. 6

Roue 1 - Série 1

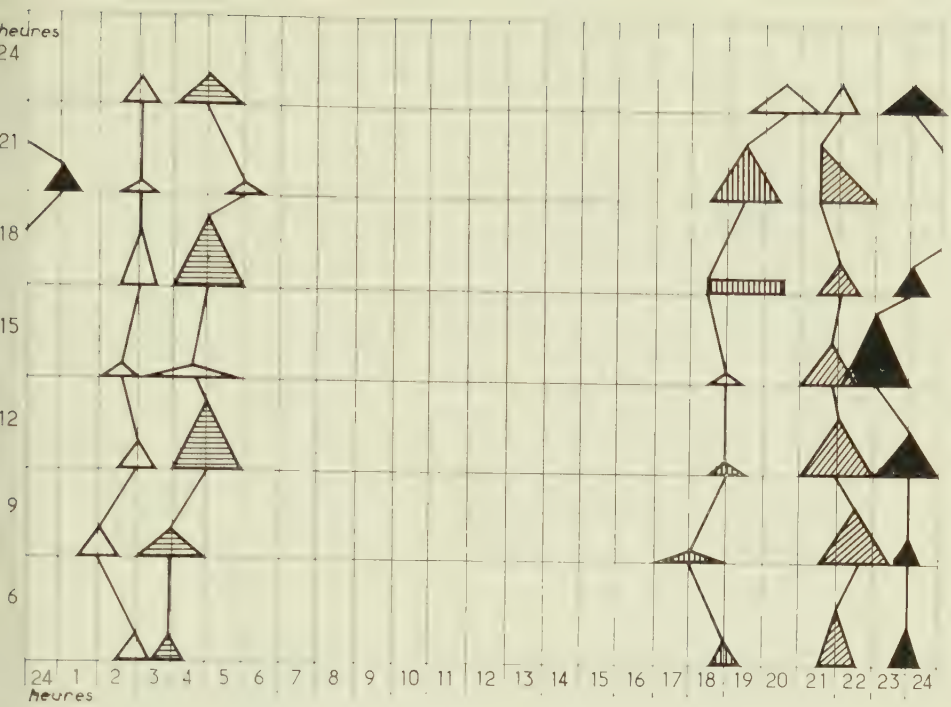
Fig. 7

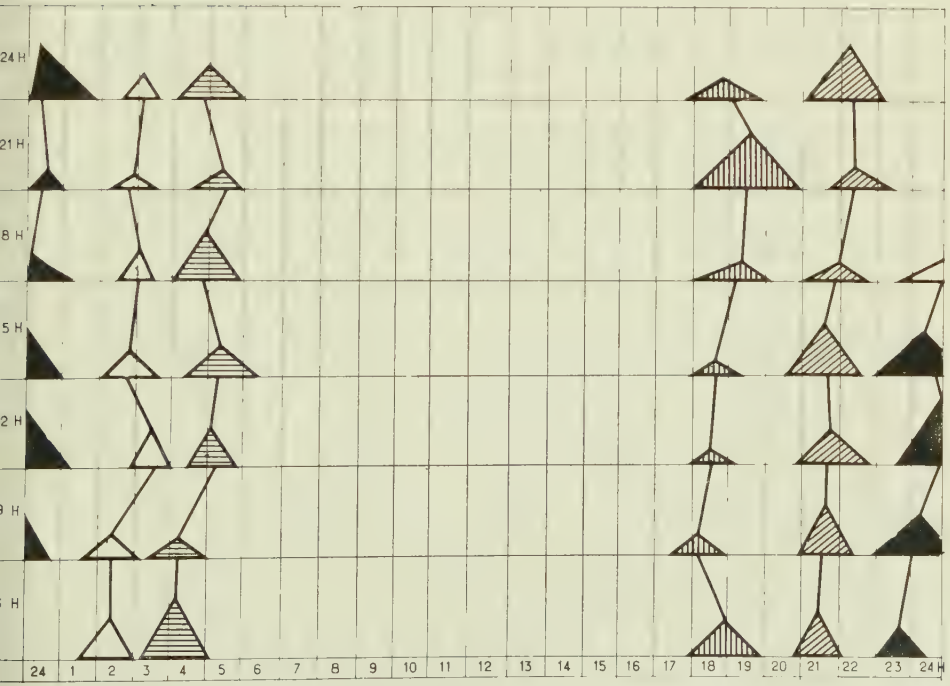
Moyenne des résultats de la série 1

Roues I - II - III

en abscisse : nychtémère

en ordonnée : heure de la mise en contrainte.


heures
24
21
18
15
12
9
6
24 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24
heures


24 H
21 H
18 H
15 H
12 H
9 H
6 H
24 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 H

l'enregistrement. Leur caractere individuel "actif" ou "passif" nous a moins intéressé que la variation globale de l'"activité exploratoire au cours des 24 heures. On note qu'à 12 heures et 15 heures l'immobilité constitue 50 % de la durée de l'épreuve, alors qu'à 6 h., 9 h. et 18 h. elle n'en constitue qu'un tiers. Par contre, sur le plan des manifestations motrices les différences ne sont pas nettes entre les differentes heures étudiées, sinon peut-être le nombre de positions érigées franchement augmenté à 18 heures.

Il nous paraît difficile de corréler ces deux techniques de mesure d'activité sur un petit nombre d'animaux. L'activité motrice dans une cage et dans une roue libre ne se manifeste pas de la même façon. Si l'activité motrice de la première heure en roue représente l'activité exploratrice du rat au sens où on l'entend quand l'animal cherche à explorer un compartiment, il nous faudrait une vitesse de déroulement du papier enregistreur différente afin d'étudier la morphologie du tracé de ce mouvement libre.

De notre expérience nous tirons un fait positif : les temps d'immobilité observés de jour dans la cage de LAT sont en accord avec une activité motrice nulle enregistrée dans la roue. Il serait intéressant d'étudier les variations individuelles au niveau des enregistrements, et de voir si elles ne permettraient de séparer également des rats "actifs" ou "passifs", en tenant compte du fait que cette activité exploratoire est susceptible de subir de nombreuses influences (23-35).

C) Résultats de l'étude du pourcentage d'ulcérations.

1) les tableaux 2 à 6 consignent les résul-

Fig. 8

Les différents groupes d'activité pour l'ensemble des résultats des séries 1 et 2

Fig. 9

Contrainte de 7 heures en corselet

en abscisse : heure de la mise en contrainte

en ordonnée : pourcentage d'ulcérations

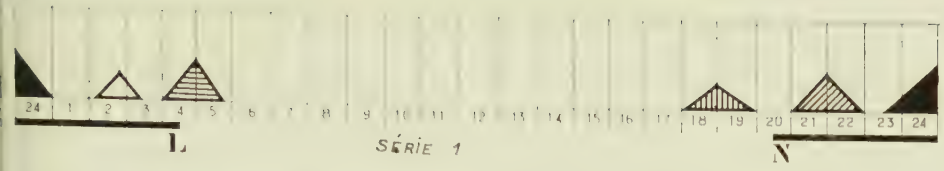
Fig. 10

Contrainte de 24 heures en roue

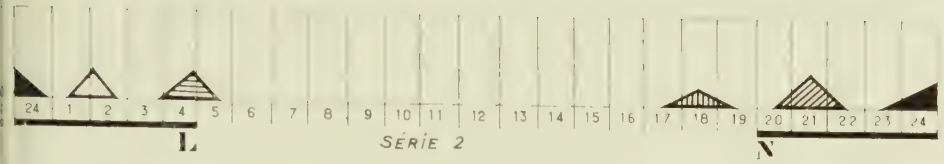
A : volume 425 cm^3
B : volume 350 cm^3
C : volume 525 cm^3

en abscisse : heure de la mise en contrainte

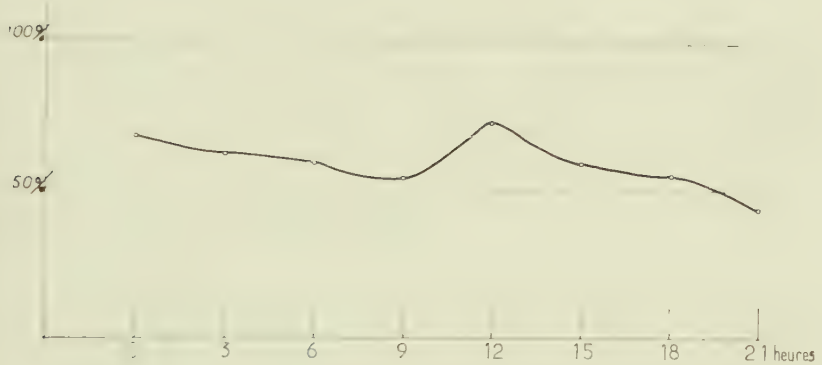
en ordonnée : pourcentage d'ulcérations.

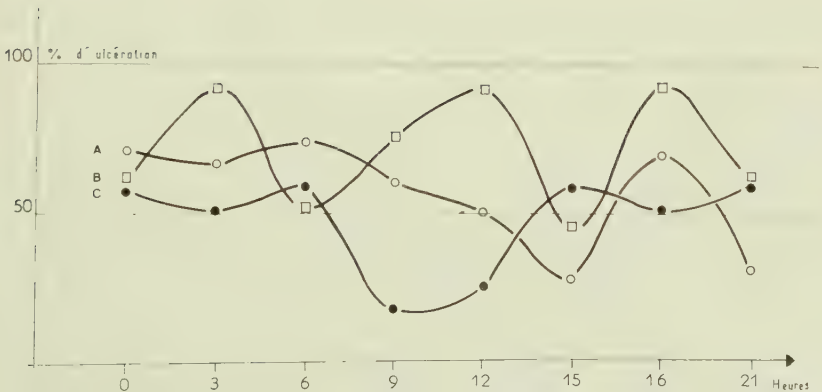


SÉRIE 1



SÉRIE 2





tats obtenus selon les critères que nous avons définis. Le "nombre utilisable" représente le nombre total d'animaux diminué du nombre de morts ou de résultats douteux.

- les tableaux 2 et 3 donnent les résultats des contraintes en corselet réalisées respectivement pendant 7 et 24 heures.

- Les tableaux 4,5 et 6 donnent les résultats des contraintes en roue immobile : volumes 350 - 425 - 525 cm^3.

- Le seul examen de ces tableaux permet un certain nombres de remarques :

- la mortalité de l'ensemble de l'expérimentation est faible : entre 0 et 4,5 %. Elle survient, quel qu'en soit le mode, pour les contraintes débutées à 21 heures ou 24 heures. Elle est la plus grande pour le plus petit volume de contrainte en cage cylindrique, c'est à dire 350 cm^3.;

- les lésions de la muqueuse autres que les ulcères caractérisés ne subissent pas de variation propre, mais ont permis d'isoler les estomacs porteurs d'ulcère, et ceux qui restaient rigoureusement intacts. Il nous faut noter à propos de ces lésions qu'elles sont les moins fréquentes pour le volume 525 cm^3 et les plus nombreuses dans la contrainte en corselet de la durée 7 heures.

2) Le passage à la représentation graphique des pourcentages d'ulcération en fonction de l'heure de début de la contrainte, dont nous avons détaillé plus haut la méthode, montre une courbe d'allure plate pour les contraintes de 7 heures en corselet (figure 9) identique à celle de 24 heures. Ceci semble dire que le stimulus représenté par la contrainte en corselet reste identique au cours des 24 heures, mais également pour une contrainte courte.

En ce qui concerne les cages cylindriques immobiles, nous obtenons des courbes qignificativement différentes (P inférieur à 0,05) du pourcentage d'ulcération pour les contraintes débutées entre 6 et 15 heures. Par contre le volume 350 cm^3 montre pendant les mêmes heures une augmentation significative (P inférieur à 0,05) du pourcentage d'ulcération . De plus ce pourcentage augmente à 3 heures et 18 heures avec la même significativité. Quant au volume 425 cm^3 il donne des résultats intermédiaires.

-:-

Tableau 2.- Lésions observées pendant une contrainte de 7 heures, en corselet.

Heure de Début de contrainte	Nombre	Mortalité	Nombre utilisable	Estomac Intact	Ulcère	Micro ulcère	Erosion	Hémorragie	Desquamation
0	22		21	7	13		1		
3	22		19	9	6	4	3		
6	23		23	10	12	1	1		1
9	24		24	11	8	5			
12	22		22	6	16				
15	24		23	10	8	5	2		1
18	22		22	11	8	3	3		
21	24	2	22	14	6	2	4		1

Tableau 3.- Lésions observées pendant une contrainte de 24 heures, en corselet.

Heure de Début de contrainte	Nombre	Mortalité	Nombre utilisable	Estomac Intact	Ulcère	Micro ulcère	Erosion	Hémorragie	Desquamation
0	22	5	16	3	13		1	4	
3	11		11		11			1	
6	24		20	3	17			4	
9	12		12	7	5				
12	24		24	2	22				
15	24		24	4	20		1		
18	24		21	5	16			1	
21	24	1	23	6	17		2	3	

Tableau 4.- Lésions observées dans le volume 350 cm3

Heure de Début de contrainte	Nombre	Mortalité	Nombre utilisable	Pas de lésion	Ulcère	Micro-ulcère	Erosion	Hémorragie	Desquamation
0	12	4	8	3	4	1			
3	12		12	1	9	1	3	1	
6	12		12	6	5	1			
9	12		12	3	9				
12	12		12	2	9	1			
15	12		11	6	3	2	1		1
18	12		11	1	10				
21	12		12	6	5	1	2		

Tableau 5;- Lésions observées dans le volume 425 cm3

Heure de Début de contrainte	Nombre	Mortalité	Nombre utilisable	Pas de lésion	Ulcere	Micro-ulcère	Erosion	Hémorragie	Desquamation
0	12	1	11	4	7		1	3	
3	12		12	4	7	1	8	2	
6	12		12	9	3		1	8	
9	12		12	6	6			2	
12	12		12	7	4	1		1	1
15	12		12	9	3		1		
18	12		11	6	5		5		
21	12		12	10	2		4		

Tableau 6.- Lésions observées dans le volume 525 cm3.

Heure de Début de contrainte	Nombre	Mortalité	Nombre utilisable	Estomac intact	Ulcère	Micro-ulcère	Erosion	Hémorragie	Desquamation
0	12		12	5	7				
3	12		12	7	2	3		2	
6	12		12	5	7				
9	12		12	10	2				
12	12		12	9	3				
15	12		12	5	6	1			
18	12		12	6	5	1			
21	12		12	5	7				

Chapitre IV

DISCUSSION

-:-:-

I. LeS CONDITIONS DEFINIES DANS NOTRE EXPERIENCE SONT LES SUIVANTES :

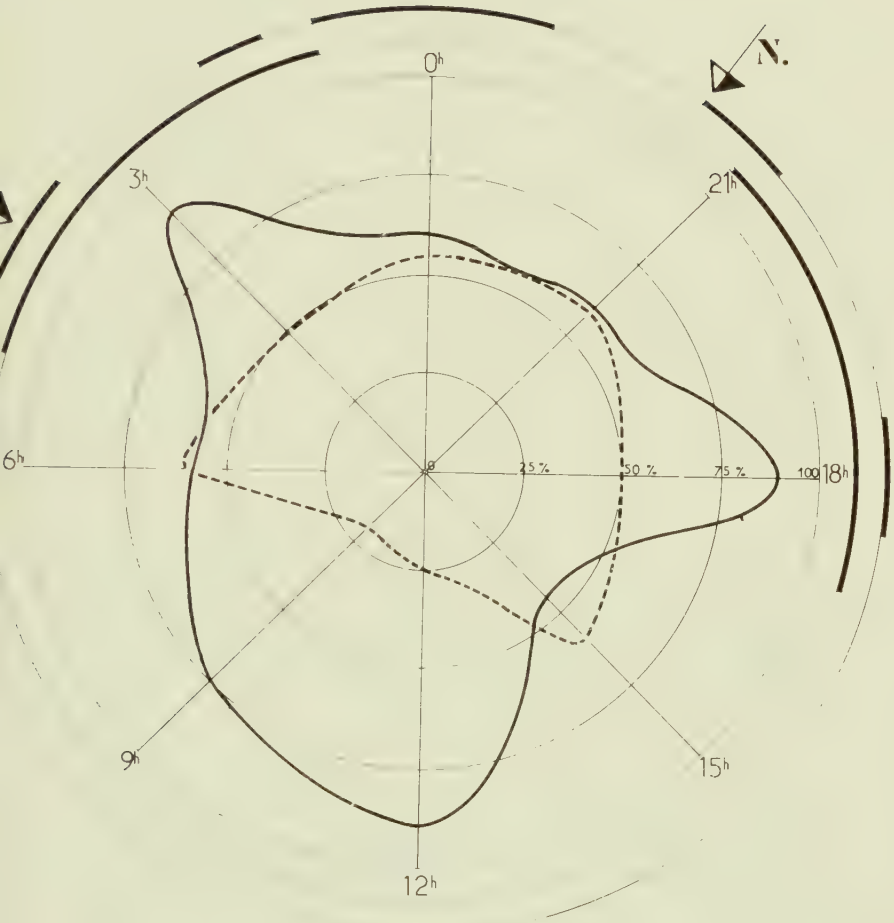
- Eclairement : c'est celui de l'été, lié à l'ensoleillement, et réalisant un cycle de 18 heures de lumière et 6 heures d'obscurité.
- Les Rats : provenant d'un élevage normalisé et utilisés dans des conditions expérimentales fixes.
- Les horaires de repas : selon PERETANIU et JACQUOT (44) ils ont lieu de 17 à 21 heures et de 1 heure à 5 heures, pour les rats Wistar dans nos régions et l'alimentation choisie.
- Les horaires d'activité spontanée ont été définis par notre étude des groupes d'activité, dans le cadre même du laboratoire, à la saison choisie pour l'expérimentation.
- L'environnement : avant leur mise en contrainte, ces animaux sont élevés dans l'animalerie où l'activité est réduite aux travaux du personnel d'entretien. La pièce ou ils sont mis en contrainte réalise un milieu assez peu sonore, réservé à l'expérimentation, à température relativement constante (26° en moyenne).

II. LA RESTRICTION VOLUMETRIQUE

est le premier facteur qui apparaît et permet une première discrimination entre les résultats.

Fig. 11

Représentation circulaire du pourcentage d'ulcérations en fonction de l'heure de mise en contrainte pour les volumes 350 cm^3 (trait continu) et 525 cm^3 (trait mointillé).


N.
0h
3h
6h
9h
12h
15h
18h
21h
0
25 %
50 %
75 %
100

- Les possibilités de modulation de l'ulcérogénèse paraissent saturées par ce facteur dans les contraintes en corselet de 7 heures et 24 heures, dans la mesure où aucune différence ne se manifeste dans le pourcentage d'ulcération en fonction de l'heure du début de la contrainte. (Fig. 9)

- Au contraire dans la roue de contrainte le nycthémère semble moduler les résultats. Une représentation circulaire des résultats (Fig. 11) va nous permettre d'amorcer une discussion dans ce sens.

. Sur la circonférence sont portés les horaires de début de contrainte, avec concentriquement le cycle d'activité spontanée (en surépaisseur les cinq groupes d'activité que nous avons déterminés), les horaires de repas du rat, les débuts du jour (L) et de la nuit (N).

. Sur les diamètres reliant les différentes heures de début de contrainte, le pourcentage d'ulcérations obtenues en 24 heures. Seuls les deux volumes présentant des différences significatives en fonction de l'heure de début de la contrainte ont été représentés (350 cm^3 trait continu, 525 cm^3 trait pointillé.)

- La différence entre les résultats obtenus pour un volume donné selon l'heure de début de la mise en contrainte, nous amène à faire intervenir d'autres facteurs qui peuvent être protecteurs ou aggravants. Il nous semble pouvoir dégager dans cette expérience l'influence de deux d'entre eux :

a) l'activité spontanée du rat, c'est à dire ses alternances de repos et d'activité. ;
b) la privation de repas.

III. ETUDE ANALYTIQUE.

1. RELATION ENTRE ACTIVITE SPONTANEE ET POURCENTAGE D'ULCERATION

a) pour le volume 525 cm3

- il existe un minimum d'ulcération à 9 h et 12 h. Ces résultats sont identiques à ceux donnés dans la publication technique de DUBRASQUET, LEWIN, BONFILS (21), sur la roue de contrainte étudiée immobile avant toute activité horaire imposée (28 % ± 14).

- Au contraire dans le reste du nycthémère, le pourcentage d'ulcération (60 % environ) augmente. Ceci est contemporain des périodes d'activité et de repas ;

b) pour le volume 350 cm3

- trois pics d'ulcération élevés (90 %) apparaissent en représentation circulaire. Ces pics, on l'a vu, correspondent aux contraintes débutées à 12 h, 18 h, et 3 h.

. à 9 h et 12 h les contraintes débutent pendant le repos diurne
. à 18 h l'activité spontanée vient de commencer
. à 3 h l'activité va se terminer ;

- au contraire le pourcentage d'ulcération est le plus bas (50 %) pour les contraintes débutées à 6 et 15 heures, horaires correspondant à une fin et à un début d'activité. Le même pourcentage est obtenu pour les contraintes débutées à 21 h et 0 heure, horaires qui correspondent à deux groupes d'activité ;

c) pour le volume 425 cm3

le pourcentage d'ulcération ne varie pas

significativement au cours des 24 h.

2. RELATION ENTRE PRIVATION DE REPAS ET POURCENTAGE D'ULCERATION.

- C'est essentiellement dans le volume 350 cm3 que cette relation semble apparaître. En effet à 18 heures, si l'activité du rat commence à se manifester, il est également contraint au début d'une période de repas ; et à 3 heures, si son activité va se terminer la contrainte débute au milieu du repas de 1 heure à 5 heures.

IV. TENTATIVE DE SYNTHESE

A. ACTIVITE SPONTANEE ET CONTRAINTE.

L'analyse de l'influence de l'activité spontanée du rat sur la contrainte semble montrer qu'elle a une action bivalente:

- lorsqu'elle signifie le REPOS, à 9 h ou 12 h, dans un grand volume (525 cm3), elle exerce un effet protecteur (les pourcentages d'ulcères sont inférieurs à 60 %). Au contraire dans un petit volume (350 cm3) la contrainte aurait un effet aggravant (90 %) car elle serait vécue passivement par le rat

- lorsque elle signifie l'ACTIVITE, elle est de plus intriquée à la privation de repas, et, dans un grand volume, a un effet aggravant sur l'ulcérogénèse (pour les contraintes débutées entre 18 heures et 3 heures). A l'inverse dans un petit volume à 21 h et 0 heure, le rat qui de surcroît, a pu se nourrir avant la contrainte (au cours du repas de 17 à 21 heures) est actif et cette activité semble avoir un effet protecteur sur l'ulcérogénèse. Ceci peut être rapproché de la plus grande facili-

té à s'ulcérer des rats "passifs" définis selon les critères du test de LAT déjà vu (34).

Rappelons que (21) dans un grand volume l'activité horaire imposée croissante augmentait le pourcentage d'ulcération jusqu'à 63,8 % ± 15,6, ce que réalise ici l'association de la privation de repas et de l'activité spontanée.

De même, dans un petit volume (350 cm3) on diminue le pourcentage d'ulcération chez les animaux mis en roue de contrainte à 9 et 12 heures par une activité imposée de 5 minutes par heure. Ici l'activité spontanée importante à 21 heures et 0 heures semble jouer le même rôle, et avoir un effet protecteur sur l'ulcérogénèse du début de la nuit. Rappelons à ce propos que les souches de rats résistantes aux crises audiogènes sont celles qui extériorisent des activités proches des activités de "déplacement" décrites par les éthologues quand l'animal est placé dans une situation de conflit (lutte-fuite-par exemple), c'est à dire que ces rats, lors du stimulus sonore, réagissent par des mouvements de toilette s'ils sont seuls, et des postures aggressives s'ils sont en groupe, ce qui se substitue à la crise audiogène qui n'a pas lieu (20).

B. PRIVATION DE REPAS ET CONTRAINTE.

La privation de repas ne semble interférer avec la contrainte que dans le petit volume (350 cm3) à 18 heures et 3 heures. Il semble qu'elle ajoute son effet à celui de l'activité spontanée dans le grand volume.

Nous pourrions traduire ces résultats de façon différente en termes de conflit : conflit activité spontanée - volume, et, pri-

vation de repas - volume qui dans un volume donné sembleraient se potentialiser, prédominer ou s'équilibrer. Nous pourrions ainsi envisager la notion d'un gradient d'intensité de ces conflits selon l'heure à laquelle la contrainte est débutée et d'une façon plus générale tirer de ces résultats un certain nombre de conclusions:

a) la méthode de contrainte en roue immobile est fidèle : au cours des différentes expériences décrites à l'aide de cette méthode (21) la constance des résultats pour un volume donné, à une heure donnée (9 h, 12 h pour les précédentes expériences) en est la preuve ;

b) cette méthode paraît extérioriser des variations nycthémérales de l'ulcérogénèse en fonction de différents conflits:

- c'est pour le volume 350 cm3 que le conflit activité spontanée volume intervient au maximum entre 9 et 12 heures. C'est donc à cette période du nycthémère que la variabilité des pourcentages d'ulcérations est la plus grande en fonction du volume (de 28 % dans 525 cm3 à 90 % dans 350 cm3). Disons que c'est là que ce conflit peut être étudié de la façon la plus "pure".

- il apparaît un conflit repas-volume maximum pour les contraintes à 18 h et 3 h dans un volume de 350 cm3. Nous pouvons parler là d'une "période de moindre résistance" au sens où un organisme présente des variations nycthémérales de sa sensibilité aux drogues ou aux aggressions extérieures par exemple (46).

- Les deux conflits sont intriqués dans le volume 525 cm3 pour les contraintes débutées à 18 h, 21 h, 0 h, 3 h. Pour celles débutées à

6 heures et 15 heures, il semble qu'elles soient de composantes intermédiaires quant au conflit activité spontanée - volume, se plaçant dans l'échelle de variations du pourcentage d'ulcères en fonction du volume, dont nous parlions à propos de 9 et 12 heures.

- Dans le volume 425 cm3 on ne peut définir une action directe de l'activité spontanée ou de la privation de repas, mais rappelons que c'était le volume pour lequel le pourcentage d'ulcération était le mieux modulé par une activité horaire imposée (21) lors des contraintes débutées à 9 et 12 heures, périodes de repos du rat.

Lors de cette expérience d'été réalisée sur des animaux non conditionnés, nous avons abordé l'étude des relations entre l'activité spontanée du rat WISTAR et le pourcentage d'ulcération en roue de contrainte pour des volumes définis, ce travail, ne constituant qu'une approche de l'influence du nycthémère sur l'ulcère de contrainte du rat blanc.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

Le but de ce travail concernant l'influence du nycthémère sur l'ulcère de contrainte du rat blanc a été double.

1) Nous nous sommes attachés d'une part à l'étude de l'activité spontanée du rat blanc pendant l'été, du 2 juin 1969 au 26 août 1969, sans modification de l'environnement lumineux, sur des animaux non conditionnés provenant d'élevages normalisés. Nous avons réalisé cette étude à l'aide d'enregistrements durant 24 heures au moyen de roues d'enregistrement, identiques aux roues de contrainte immobiles utilisées pour l'étude des ulcères. Selon l'heure de début de l'expérience dans le nycthémère, les animaux ont été séparés en huit séries débutant à 0. - 3 - 6 - 9 - 12 - 15 - 18 et 21 heures.

Pour les séries ayant débuté à 6 h, 9 h, 12 h, 15 h, 18 h il a été possible d'observer préalablement le comportement spontané des rats devant être enregistrés, par observation directe selon la méthode de Lat. Cette méthode permet d'apprécier l'activité exploratrice du rat et de la chiffrer.

2) D'autre part nous avons étudié parallèlement sur d'autres rats (les rats en enregistrement servant de référence) l'influence de l'heure de début de mise en contrainte (c'est-à dire début à 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18 et 21 h.) sur le pourcentage d'ulcération ob -

tenu en 24 heures pour des contraintes effectuées dans les volumes 350, 425 et 525 cm3.

En même temps que les enregistrements et les contraintes en roues immobiles, nous avons effectué pour chaque fraction du nycthémère, des contraintes en corselet de 7 et 24 heures ; trente neuf rats au total sont utilisés à chaque fois.

Cette expérimentation a permis d'une part de confirmer le caractère nocturne de l'activité du rat, déjà bien connu, mais a permis une analyse beaucoup plus fine, détachant 5 groupes d'activité distincts :

- le 1er autour de 18 h.
- le 2e autour de 21 h.
- le 3e autour de 23-24 h.
- le 4e autour de 2 h.
- le 5e autour de 4 h.

elle a confirmé que le repos était diurne. D'autre part, elle a permis de montrer qu'il existe en fonction du nycthémère des différences significatives du pourcentage d'ulcération obtenu en 24 h. pour les volumes 525 et 350 cm3.

a) Sur une représentation circulaire des 24 heures, nous avons montré que pour le volume 525 cm3 c'est lorsque la contrainte débute à 9 h. et 12 h. que le pourcentage de rats ulcérés est le plus bas (environ 28 %), alors qu'il est plus élevé (environ 60 %) dans tout le reste des nycthémères.

b) Pour le volume 350 cm3 le maximum d'ulcération (90 %) est obtenu pour les contraintes débutant à 12, 18 et 3 h. alors que dans le reste du nycthémère, le pourcentage d'ulcération est voisin de 50 %.

c) Pour le volume 425 cm3 nous n'avons pu trouver de différence significative au cours du nycthémère, pas plus que pour les contraintes effectuées en même temps en corselet pour une durée de 7 h. comme de 24 h.

L'analyse des facteurs en présence a permis de dégager les conflits qui pourraient être responsables de ces périodes de moindre résistance à l'ulcère de contrainte, ce qui nous permet d'esquisser une interprétation.

Les volumes 350 et 525 cm3 font apparaître ces conflits repas-volume et activité spontanée / volume lorsque la mise en immobilisation coïncide avec l'heure de début d'un repas ou une période d'activité minime ou nulle. Au contraire, lors de la contrainte en corselet pour 7 h et 24 h, le stimulus volume est trop puissant pour laisser apparaître le stimulus repas. Tandis que dans le volume intermédiaire (425 cm3) aucun des facteurs n'est prédominant.

Il nous reste a définir un synchronisateur de ces variations nycthémèrales de l'ulcérogénèse. La mise en évidence de deux stimuli prépondérants, l'activité et le repas, en relation avec le volume de contrainte semble désigner la lumière.

C'est ce que nous espérons pouvoir confirmer dans l'avenir par l'analyse des résultats de l'expérience similaire faite en période d'hiver avec une inversion de la durée jour-nuit.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : Ch. DEBRAY

Vu :
Le Doyen :
Signé : Jean BAUMANN

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Robert MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1. ADER (R), TATUM R., and BEELS A.
Socials factors affecting emotionality and resistance to disease in animals.
1) age of separation from the mother and susceptibility to gastric ulcers in the rat.
J. of Comp. Physiol. Psychol., 1960, 53, n° 5, 446.

2. ADER (R.), TATUM (R.), BEELS (C.)
Socials factors affecting emotionality and resistance to disease in animals.
2) susceptibility to gastric ulcerations as a function of interruption in social interactions and the time at which they occur.
J. of Comp. Phys. Psychology, 1960, 53, n°5, 455.

3. ADER (R.), BEELS (C.), TATUM (R.).
Blood pepsinogen and gastric erosions in the rat.
Psychosomatic Medicine, 1960, 22, 1.

4. ADER (R.).
Plasma pepsinogen level as a predictor of susceptibility to gastric erosions in the rat.
Psychosomatic Med., 1963, 25, 221.

5. ADER (R.).
Gastric erosions in the rat : effects of immobilisation at different point in the

activity cycle.
Science, 1964, 145, 406.

6. ADER (R.).
Effects of early experience and differential housing in behaviour susceptibility of gastric erosions in the rat.
J. Comp. Physiol. Psychology, 1965, 60, 233.

7. ADER (R.).
Behavioural and physiological rythms and the development of gastric erosions in the rat.
Psychosomatic Med., 1967, 29, 345.

8. ADER (R.), PLAUT (M.).
Effects of prenatal maternal handling and differentiel housing on emotionality, plasma corticosterone levels, and susceptibility to gastric erosions.
Psychosom. Med., 1968, 30, 277.

9. BONFILS (S.), ROSSI (G.), LAMBLING (A.), LIEFOOGHE (G.).
L'ulcère de contrainte du rat blanc. Modifications de la fréquence lésionnelle par différents procédés opératoires et pharmacodynamiques.
C.R. Soc. Biol., 1957, 151, 977.

10. BONFILS (S.), ROSSI (G.), LIEFOOGHE (G.) et LAMBLING (A.).
Ulcère expérimental de contrainte du rat blanc.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1959, 4, 146.

11. BONFILS (S.), LIEFOOGHE (G.), GELLE (X.), DUBRASQUET (M.), LAMBLING (A.).
Ulcère expérimental de contrainte. 3) Mise en évidence et analyse du rôle de certains facteurs psychologiques.

Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1960, 5, 571.

12. BONFILS (S.), ZIZINE (L.), DUBRASQUET (M.), POTET (F.), et LAMBLING (A.).
Influence de l'hypophysectomie sur l'ulcère expérimental de contrainte.
C.R. Soc. Biol., 1961, 155, 1928.

13. BONFILS (S.), DUBRASQUET (M.), LAMBLING (A.)
Relations entre comportement spontané du rat et survenue d'ulcérations gastriques sous contrainte.
C.R. Soc. Biol., 1961, 155, 2109.

14. BONFILS (S.), DUBRASQUET (M.) et LAMBLING (A.).
L'ulcère de contrainte. Technique expérimentale psychosomatique.
Psychosomatique et Gastro-entérologie ; 4° colloque de M.P.S. de langue française, Lausanne 8 et 9 juillet 1961. Paris, Masson ed.

15. BONFILS (S.), FERRIER (J.P.) et CAULIN (Ch.)
L'ulcère de contrainte du rat blanc. Revue générale.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1966, 11, n° 4, 343.

16. BRODIE (D.A.), HANSON (H.M.).
A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technic.
Gastroenterology, 1960, 38, 3, 353.

17. BRODIE (D.A.), MARSHALL (R.W.), MORENO (O.).
Effect of restraint on gastric activity in the rat.
Am. Journal of Physiol., 1962, 202, 812.

18. BRODIE (D.A.).
Ulcération of the stomach produced by restraint in rats.

Gastroenterology, 1962, 43, 107.

19. BUCHEL (L.), GALLAIRE (D.).
Réduction de la durée de la contrainte pour la production d'ulcères expérimentaux chez le rat : application à l'étude de substances protectrices.
CR. Soc. Biol., 1963, 157, 1225.

20. COSNIER (J.).
Les névroses expérimentales. Paris Seuil Ed. 1966.
De la psychologie animale à la pathologie humaine.

21. DUBRASQUET (M.), LEWIN (M.), BONFILS (S.).
La roue de contrainte : technique d'étude de la relation entre ulcère gastrique et activité imposée chez le rats.
Biol. et Gastroent. 1969, 2, 199.

22. DUBRASQUET (M.), LEWIN (M.), BERNADES (F.) et BONFILS (S.).
Le rythme de la sécrétion gastrique nocturne du rat à pylore lié.
C.R. Soc. Biol., 1969, 163, 1279.

23. EAGLETON (G.), SINES (O.).
Free gastric acidity and intestinal motility in normal and stomach lesion susceptible rats.
J. Psychosom. Research., 1962, 6, 37.

24. FRANKOVA (S.).
Exploration activity of rats subjected to different types of stimuli.
Czechoslovak Psychology, 1965, 9, nº 1.

25. FRIEDMAN (S.B.), ADER (R.), GROTA (L.J.) LARSON (T.).
Plasma corticosterone response to parameters of electric schock stimulation in the rat.

Psychosomatic. Med., 1967, 29, nº 4, 323.

26. GOTTESMANN (C.).
Recherches sur la psychophysiologie du sommeil chez le rat.
Thèse de doctorat de Sciences Naturelles, 1967. Paris.

27 . GUTH (P.H.), MENDICK (R.).
The effects of chronic restraint stress on gastric ulceration in the rat.
Gastroenterology, 1964, 46, 285.

28. HALBERG (F.), LOWENSON (R.), WINTER (R.), BEARMAN (J.), ADKINS (Ch.).
Circadian systems ; differences in periods of circadian rythms or in their component frequences.
Minnesota Acad. of Science, 1960, 28, 53.

29. HANSON (H.M.)
Restraint and gastric ulcers.
Symposium of the Midwestern Psychological Association, Chicago, 1961.

30. HENDERSON (N.S.).
Physiological and behavioural effects of different sequences of preweaning shock in rats.
Psychosomatic Med., 1968, 30, nº 1, p.62.

31. JACOBS (M.A.), SPILKEN (A.), NORMAN (M.).
Influence of pregnancy upon gastric ulcers induced by restraint.
Psychosomatic Med., 1969, 31, nº 1, p.45.

32. KORANYI (L.), ENDROCZI (E.).
Role of endocrine factors in the development of gastric ulcer in the albinos rat.
Act. Med. As. Scienc. Hungarica, 1962, 18, 357.

33. LAMBERT (R.), MARTIN (M.S.), MARTIN (F.).
Ulcères gastriques provoqués par la contrainte dans un tube métallique chez le rat.
C.R. Soc. Biol., 1967, 161, 816.

34. LAT (J.).
The relationship of the individuel differences in the regulation of blood intake and excitability of the central nervous system.
Physiologica Bohemoslovenica, 1956, 5, 38.

35. LESTER (D.).
Effect of habituation to fear on the exploratory behaviour of the rat.
Nature, 1968, 220, 30 nov.

36. LEVRAT (M.), LAMBERT (R.).
Ulcères expérimentaux obtenus par modification de l'environnement chez le rat.
Arch. Mal. Appar. Digest. et Nutr., 1959, 486, 591.

37. MARTIN (F.), VUEZ (J.L.), BERARD (A.), ANDRE (C.), LAMBERT (R.).
Inhibition de la protéolyse peptique par une glycoprotéine sulfatée gastrique humaine.
C.R. Soc. Biol., 1968, 162, 1368.

38. MARTIN (M.S.), MARTIN (F.), ANDRE (C.), LAMBERT (R.).
Selection du rat Wistar en fonction de sa sensibilité à l'ulcère de contrainte.
C.R. Soc. Biol., 1968, 162, 2126.

39. MARTIN (M.S.).
L'ulcère de contrainte du rat blanc : rôle des conditions expérimentales et des facteurs génétiques.

Thèse de Sciences Biologiques, LYON 1970.

40. MARTINDALE (K.), SOMERS (G.F.), WILSON (L. W.N.).
Neurological and hormonal mechanisms involved in experimental gastric ulcerations.
J. Physiol., 1960, 154, 56.

41. MENGUY (R.).
Effects of restraint stress on gastric secretion in the rat.
Am. Journal of Dig. Diseases, 1960, 5, 911.

42. MERCIER (J.), ASSOULINE (G.), FONDARRAL (J.).
Modifications électrocorticographiques observées chez le rat albinos soumis à la contrainte.
C.R. Soc. Biol., 1967, 161, 1639.

43. MIKHAIL (A.), BROADHURST (P.L.).
Stomach ulceration and emotionality in selected strains of rats.
J. Psychosom. Res. 1965, 8, 477.

44. PERETANIU (J.), JACQUOT (R.).
J. Physiol., 1965, 57, 676.

45. QUAY (W.S.).
Individualisation and lack of pineal effect in the rat's circadian locomotor rythm.
Physiol. Behav., 1968, 3, 109.

46. REINBERG (A.), GHATA (J.).
Les rythmes biologiques.
Col. Que sais-je ? P.U.F., 1964. PARIS

47. RENAUD (S.).
Improved restraint technic for producing stress and cardiac necrosis in rats.
J. Appl. Physiol., 1959, 14, 868.

48. RICHTER (C.P.)
Neurological basis of responses to stress.
In : "Neurological basis of behaviour"
Ciba Foundation, Londres, 1958, p. 204.

49. SAWREY (W.L.), WEISS (J.D.).
An experimental method of producing gastric ulcers.
J. Comp. Physiol. Psychol., 1956, 49, 269.

50. SAWREY (W.L.), LONG (D.).
Strain and sex differences in ulceration in the rat.
J. of Comp. Physiol. Psychol., 1962, 54, 603.

51. SELYE (H.), Mc LEAN (A.).
Prevention of gastric ulcer formation during the alarm reaction.
Am. J. of Dig. Dis., 1944, 11, 339.

52. SCHEVING (L.E.), PAULY (J.E.), KANABROCKI (E.L.), KAPLAN (E.).
A 24 hours Rythm in serum copper and manganese levels of normal and adrenal medullectomized adult male rats.
Texas Reports on Biol. and Med., 1968, 26, 341, n° 3.

53. SCHEVING (L.E.), VEDRAL (D.F.) PAULY (J.E.)
Daily circadian rythm in rats to D Amphetamine sulfate : effect of blinding and continuous illumination on the rythm.
Nature, 1968, 219, n° 5154, p. 621.

54. SCHEVING (L.E.), HARRISON (W.H.), PAULY (J.E.).
Daily fluctuation (circadian) in levels of epinephrine in the rat suprarenal gland.
Am. J. of Physiol., 1968, 215, n° 4, p. 799.

55. SCHEVING (L.E.), PAULY (J.E.), TIEN-HU-TSAI.
Circadian fluctuation in plasma proteins of the rat.
Am. J. of Physiol., 1968, 215, n° 5, p. 1096.

56. SENAY (E.C.) et LEVINE (R.J.).
Synergism between cold and restraint for the rapid production of stress ulcers in rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1967, 124, 1221.

57. SIMLER (M.), SCHWARTZ (J.).
Effets de la contrainte sur l'élimination de l'uropepsine et des stéroides urinaires d'origine cortico-surrénalienne.
C.R. Soc. Biol., 1962, 156, 1495.

58. SINES (O.).
Experimental production and control of stomach lesions in the rat.
J. Psychosom. Res., 1960, 4, 297.

59. SINES (O.), EAGLETON (G.).
Dominant behaviour and weight loss following water deprivation in normal rats and rats susceptible to stomach lesions.
Psychol. Reports, 1961, 9, 3.

60. SINES (O.).
Behavioural correlates of genetically enchanced susceptibility to stomach lesion development.
J. Psychosom. Res., 1961, 5, 120.

61. SINES (O.).
Physiological and behavioural characteristics of rats selectively bred for susceptibility to stomach lesion development.
J. Neuro Psychiat., 1963, 4, 396.

62. SINES (O.), CLEELAND (C.), ADKINS (J.).
The behaviour of normal and stomach lesion susceptible rat in several learning situations.
J. Genetic. Psychol., 1963, 102, 91.

63. SINES (O.).
Elevated activation level as a primary characteristic of the restraint stress ulcer susceptible rat.
Psychosom. Med., 1966, 28, 64.

64. SINES (O.), Mc DONALD (D.G.).
Heritability of stress ulcer susceptibility in rats.
Psychosom. Med., 1968 (Jul-Aug.), p. 390.

65. SNYDER (S.H.), AXELROD (J.), ZWEIG (M.).
Circadian Rythm in the serotonin content of the rat pineal gland : "regulating factors".
J. Pharm. Exp. Therap. 1967, 158, n° 2, p. 206.

66. STERN (J.A.), WINOKUR (G.), EISENSTEN (A.), TAYLOR (R.), SLY (M.).
The effect of groups versus individual housing in the behaviour response to stress in the albinos rat.
J. Psychosom. Res., 1960, 4, 185.

67. TEMBROCK (G.).
Elements de psychologie animale.
Gauthier Villars Ed. Paris, 1967.

68. VERNET MAURY (E.), CHANEL (J.). rapporté par COURRIER (R.).
Comportement émotif chez le rat : influence de l'odeur d'un congénère.
C.R. Acad. Sc. Paris, 1967, 265, 1408.

69. VERNET MAURY (E.), CHANEL (J.).
De quelques méthodes d'évaluation de l'émotion chez le rat.
J. Physiol., 1967, 59, 526.
Assoc. de Physiol., XXXV° réunion, Milan 7-10 juin 1967.

70. WEININGER (O.).
The effect of early experience on behaviour and growth characteristics.
J. of Comp. Physiol. Psychol., 1956, 49, I.

71. WEISZ (J.D.).
The etiology of experimental gastric ulcération.
Psychosom. Med., 1951, Jan-Feb., p. 61.

72. WILSON (T.R.).
Strain and sex differences in gastric ulcerations in restrained rats.
A. Ge. Med.Ge., 1967, 16, 310.

73. WOODS (P.J.), RUCKELHAUS (S.I.), BONLING (D.M.).
Some effects of "free" and "restricted" environnemental rearing conditions upon adult behaviour in rat.
Psych. reports, 1960, 6, 191.

-:-